

DER KLINISCHE VERLAUF
VON WIEDERHOLTEN TRYPANOSOMA CONGOLENSE-
UND TRYPANOSOMA BRUCEI-INFEKTIONEN
BEI DAHOMEY-RINDERN

von
Hans-Dieter Heinrich

München 1984





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Vergleichende Tropenmedizin
und Parasitologie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. J. Boch

DER KLINISCHE VERLAUF VON WIEDERHOLTEN *TRYPANOSOMA CONGOLENSE*-
UND *TRYPANOSOMA BRUCEI*-INFEKTIONEN BEI DAHOMEY-RINDERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Hans-Dieter Heinrich
aus
Külsheim

München 1984

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. J. Boch

Korreferent: Prof. Dr. Dr.h.c. G. Dirksen

Tag der Promotion: 24. Februar 1984

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung	1
II. Der klinische Verlauf von Trypanosomen-Infektionen bei Rindern unter besonderer Berücksichtigung homologer und heterologer Superinfektionen (anhand der Literatur). .	2
III. Eigene Untersuchungen	10
A. Material und Methoden	10
B. Ergebnisse	14
1. Parasitologische Befunde	14
2. Klinische Befunde	18
a. Körpertemperatur	18
b. Rotes Blutbild	20
c. Weißes Blutbild	25
d. Serumenzyme	31
IV. Besprechung der Ergebnisse	33
V. Zusammenfassung	40
Summary	
VI. Literaturverzeichnis	42
Lebenslauf	

I. Einleitung

Die Trypanosomiasis der Rinder (Nagana) wird von den drei Trypanosomenspezies *T. congolense*, *T. brucei*, *T. vivax* verursacht. Der Infektionsverlauf ist abhängig von der Trypanosomenart, der Virulenz des lokalen Stammes und der Empfänglichkeit der Wirtstiere. Aufgrund der hohen Populationsdichte der als Überträger fungierenden Tsetsefliege sind die Rinder einem permanenten Infektionsdruck und häufigen homologen und heterologen Superinfektionen ausgesetzt.

Bei empfänglichen Rinderrassen kommt es meist zu einem akuten Krankheitsverlauf mit Anämie, Kachexie und selektiv hoher Mortalität. Dagegen erkranken einheimische, trypanotolerante Rinderrassen nicht, die Tiere sind lediglich latent infiziert. Weitgehend ungeklärt ist die klinische Symptomatik bei Rindern nach Superinfektionen mit der gleichen und/oder einer anderen Trypanosomenart.

Es war das Ziel meiner Arbeit, an experimentell mit *Trypanosoma congolense* und *T. brucei* infizierten Dahomey-Rindern während der frischen und latenten Phase von Infektionen und Superinfektionen klinische Parameter zu untersuchen, die auf eine bestehende Trypanotoleranz hinweisen.

II. Der klinische Verlauf von Trypanosomen-Infektionen bei Rindern unter besonderer Berücksichtigung homologer und heterologer Superinfektionen (anhand der Literatur)

Das Vorkommen von *Trypanosoma congolense* und *T. brucei* ist aufgrund ihrer vornehmlich zyklischen Übertragung auf den Tsetsefliegengürtel Afrikas (14° nördlicher bis 20° südlicher Breite) beschränkt. Dies behindert in hohem Maße eine wirtschaftliche Rinderhaltung, insbesondere die züchterische Verbesserung des vorhandenen Potentials durch den Import europäischer Rinder. Einheimische Rinderrassen haben durch die Jahrhunderte dauernde Selektion eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen Trypanosomen-Infektionen entwickelt, so daß sie nicht erkranken; dies wird als Trypanotoleranz bezeichnet (MURRAY, MORRISON und WHITELAW, 1982).

Für den Begriff der Trypanotoleranz gibt es keine einheitliche Definition. PAGOT (1974) versteht darunter die Befähigung gewisser Rassen, in guter Kondition und ungestörtem Reproduktionsvermögen mit der Infektion zu leben. Er empfiehlt die Einführung dieser Rassen überall dort, wo ein hoher Infektionsdruck durch die Glossinen herrscht. Dem steht die Aussage von STEPHEN (1966) gegenüber, der die Toleranz nicht für absolut hält. ROELANTS und Mitarb. (1983) sind der Ansicht, Trypanotoleranz sei nur eine individuelle, nicht eine rassspezifische Eigenschaft; sie propagieren deshalb die Selektion auf individueller Basis und nicht auf biometrischen Charakteristika bestimmter Rassen.

Ähnlich verhält es sich bei der Frage, ob Toleranz angeboren oder erworben ist. Nach WEITZ (1970) bestehen grundsätzlich angeborene immunologische Unterschiede zwischen Zwergrinderrassen und Zebus. FINNES (1970) dagegen glaubt, daß Trypanotoleranz während der Aufzuchtphase durch den ständigen Infektionsdruck erworben wird. Nach MURRAY, MORRISON und WHITELAW (1982) überleben aufgrund ihrer im Feld gewonnenen Erfahrungen gewisse Rinder-, Schaf- und Ziegenrassen sowie bestimmte Wildtiere in endemischen Tsetsegebieten ohne jegliche Chemotherapeutika; sie möchten wie WACKELIN (1978) den Begriff Trypanotoleranz durch verringerte Empfänglichkeit ersetzen.

Schon MACFIE (1913) beschrieb trypanotolerante Rinderrassen. Heute leben laut Studie der FAO (1980) ungefähr 8 Mio. trypanotolerante, höckerlose Rinder (N'Dama und West African Shorthorn) sowie Kreuzungstiere zwischen Zebus und höckerlosen Rindern in Afrika. Dahomeys gehören zu den Dwarf West African Shorthorn und kommen vornehmlich in einem ca. 50 km breiten Landstreifen entlang der Küste des Golfes von Benin vor. Sie sind einheitlich schwarz gefärbt, haben eine Widerristhöhe von 90 bis 105 cm und ein Lebendgewicht zwischen 150 und 200 kg (MORTELMANS und KAGERUKA, 1976).

Glossinen übertragen bei ihrer Blutmahlzeit metazyklisch Trypanosomen auf das Wirtstier. Es ist charakteristisch für diese Erreger, daß sie an ihrer Oberfläche einen "surface coat" tragen, der innerhalb eines bestimmten Trypanosomastammes einheitlich zu sein scheint und deshalb allgemein als basic antigen bezeichnet wird (BROOM und BROWN, 1940; GRAY, 1965; JENNI, 1977; NANTULYA, DOYLE und JENNI, 1980; CROSS und Mitarb., 1980). Allerdings wird ein derartiges gemeinsames Startantigen von SCHLÄPPI und JENNI (1977) sowie von Le RAY, BARRY und VICKERMAN (1978) bestritten. Während für die zyklische Erregerübertragung immer eine lokale Hautreaktion und eine Hyperplasie der regionalen Lymphknoten typisch sind (EMERY und Mitarb., 1980), treten bei künstlicher Ansteckung mit trypomastigoten Blutformen diese Reaktionen nicht auf (NAYLOR, 1971; LOSOS und Mitarb., 1973; WELDE und Mitarb., 1974).

Unterschiedlich ist der Sitz der Parasiten im Wirt. So wird *T. brucei* auch außerhalb des Gefäßsystems gefunden (LOSOS und IKEDE, 1972). Aufgrund des Nachweises von Teilungsformen von *T. congolense* zwischen den Kollagenfasern vermuten LUCKINS und GRAY (1978) auch Erreger in anderen Geweben und Organen. Da es aber, abgesehen von der Einstichstelle, bis heute noch niemand gelungen ist, *T. congolense* außerhalb des Blutgefäßsystems aufzufinden, gilt *T. congolense* nach wie vor als strenger Plasmaparasit (SSENYONGA, 1980).

Die hohe Pathogenität von *T. congolense* für Rinder wird allgemein nicht bezweifelt, über *T. brucei* herrschen jedoch unterschiedliche Meinungen. Während HORNBY (1921), RICHARDSON (1928), KILLIK-KENDRICK (1971) und FINELLE (1973) die Pathogenität des Erregers gering einschätzen, sah HÖRCHNER (1983) häufig nach symptomlosem Verlauf über viele Monate rasch und dramatisch



ablaufende Erkrankungen mit cerebralen Erscheinungen. MURRAY und Mitarb. (1979c) beobachteten bei künstlich mit *T. brucei* infizierten N'Damas und Zebus einen deutlichen Hämatokritabfall; die Tiere waren schwerkrank, einige starben. DARGIE und Mitarb. (1979) berichteten über ähnliche Beobachtungen. Mischinfektionen von *T. brucei* und *T. congolense* werden von der zweiten Art beherrscht und erzeugen einen schwereren Krankheitsverlauf als eine Monoinfektion (LOSOS und IKEDE, 1972).

Die Präpatenz für *T. congolense* und *T. brucei* ist abhängig von der Infektionsdosis (BAKER, 1960). DARGIE und Mitarb. (1979) fanden nach Infektion mit 10^7 Blutformen von *T. congolense* eine Präpatenz von nur 4 Tagen. Eine Ansteckung mit $2,6 \times 10^8$ Blutformen von *T. brucei* ergab eine Präpatenz von nur 3, bei 10^3 von 11 Tagen (MURRAY und Mitarb., 1979b). Die maximale Dosis, die eine Tsetsefliege beim Saugakt übertragen kann, beträgt nach KRAMPITZ (1970) 5×10^4 Trypanosomen. STEPHEN (1966) beschreibt bei natürlichen Infektionen eine Präpatenzzeit von 28 Tagen.

Höhe, Verlauf und Dauer der Parasitämie sind einerseits von der Infektionsdosis, andererseits vom Einzeltier abhängig (DARGIE und Mitarb., 1979). Der Parasitämieverlauf ist gekennzeichnet durch ein wellenförmiges Auftreten großer Erregerzahlen. GEIBELBRECHT (1983) wies Maximalwerte von $3,6 \times 10^5$ /ml und LABOHM (1982) $7,6 \times 10^6$ /ml Vollblut für *T. congolense* nach. Mit dem Fortschreiten der Infektion nahmen Frequenz und Ausmaß der Parasitengipfel ab (FIENNES, 1970; MURRAY und Mitarb., 1979b). Jeder Parasitenschub ist Ausdruck eines neugebildeten variantenspezifischen Antigens innerhalb der Trypanosomenpopulation (GRAY, 1965; VICKERMAN, 1978).

Die klinischen Symptome der Trypanosomiasis sind relativ unspezifisch. Fieber, Anämie, Lethargie, Abmagerung, Schwäche, vermindertes Wachstum und gesträubtes Haarkleid sind bei komplikationslosem Verlauf die häufigsten Symptome (LOSOS und IKEDE, 1972; URQUHART, 1980). Eine generalisierte Hyperplasie der Lymphknoten beschrieben LOSOS und IKEDE (1972), VALLI, FORSBERG und McSHERRY (1978) sowie MURRAY und MORRISON (1980). Die Milz ist zu Beginn der Erkrankung stark vergrößert; dies wird von allen Autoren der Ausdehnung des phagozytären Systems und der enormen, anämiebedingten Erythropoese zugeschrieben.

Als pathologische Befunde im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nennen LOSOS und IKEDE (1972), NAYLOR (1971), MURRAY und MORRISON (1980), TOURE und Mitarb. (1978), FIENNES (1970 sowie VALLI, FORSBERG, McSHERRY (1978) Ecchymosen und Petechien sowie weitergehende Veränderungen am Herzen und in der Skelettmuskulatur, schließlich Lymphknotenfibrosen, generalisierte Hämosiderose, encephalitische Veränderungen und Hypoproteinämie. Die beim Absterben der Trypanosomen frei werdenden biologisch aktiven Substanzen, wie Kallikrein und Serotonin (ZWART und VEENENDAHL, 1979), tragen sicherlich auch zur Erkrankung bei.

Anämie ist das Hauptsymptom der Trypanosomiasis. Die Intensität ist abhängig von der Trypanosomenspezies und der Resistenz des Wirtstieres (PRESTON, WELLDE und KOVATCH, 1979). Die genaue Ätiologie ist bis heute nicht geklärt. HUAN und Mitarb. (1975) sowie TIZARD und Mitarb. (1978) fanden hämolytische Faktoren in *T. brucei* und *T. congolense*. Die geringe Überlebenszeit der Erythrozyten bei infizierten Tieren ließen MAMO und HOLMES (1975) sowie PRESTON, WELLDE und KOVATCH (1979) ebenfalls auf die hämolytische Natur der Anämie schließen. Ferner konnten FIENNES (1970) und NAYLOR (1971) während einer Trypanosomen-Infektion eine Verdünnung des Blutes nachweisen.

Mit Hilfe des Antiglobulintestes fanden KOBAYASHI, TIZARD und WOO (1976) auf der Oberfläche von Erythrozyten infizierter Kälber Immunkomplexe, die aus Antigen, Antikörpern und Komplement bestehen. Sie vermuten, daß es durch diese Auflagerung zu einer Sensibilisierung der Erythrozyten kommt, welche die phagozytoseaktiven Zellen zu deren Eliminierung anregt und so zur Anämie führt. Allerdings spricht die schnelle Erholung des roten Blutbildes nach Therapie dagegen.

HOLMES und JENNINGS (1976) machen für das Zustandekommen der Anämie freigesetzte Stoffe, MURRAY und MORRISON (1980) gesteigerte Phagozytoseaktivität während der initialen Parasitämiephase, VALLI, FORSBERG, McSHERRY (1978) die sinkende Eisenkonzentration im Blut, TABEL, RURANGIRWA und LOSOS (1979) sowie KOBAYASHI und Mitarb. (1976) Autoimmunprozesse verantwortlich. DARGIE und Mitarb. (1979) erklären die geringere Anämie bei trypanotoleranten Rindern mit der Fähigkeit, Höhe und Verlauf der Parasitämie zu kontrollieren.

Der drastische Abfall des Hämatokrits in der akuten Phase ist stets von hohen Parasitämieschüben begleitet. Nach 4 bis 6 Wochen verschwinden die Erreger allmählich aus dem Blut, so daß der Nachweis über Monate hinweg nur sehr selten gelingt. In dieser chronischen Phase zeigt der Hämatokrit z.T. eine Erholungstendenz. Überleben die Tiere auch dieses Stadium, sind bald keine Parasiten mehr zu finden. Die Tiere genesen oder verbleiben in einem offenbar irreversiblen anämischen Zustand mit generalisierter Hämosiderose und inaktivem Knochenmark (FIENNES, 1970; URQUHART, 1980).

FIENNES (1954) beschrieb einen Anstieg des mittleren Zellvolumens (MCV) in der akuten, einen Abfall in der chronischen Erkrankungsphase. Am 45. Tag nach künstlicher *T. congolense*-Infektion beobachteten MAXIE, LOSOS und TABEL (1979) eine makrozytäre, normochrome Anämie. Der mittlere zelluläre Hämoglobingehalt (MCH) blieb während der Infektion unverändert (NAYLOR, 1971; GEIBELBRECHT, 1983).

Das weiße Blutbild erfährt im Verlauf der Trypanosomen-Infektion ebenfalls Veränderungen. Alle drei rinderpathogenen Trypanosomenarten provozieren eine deutliche Leukopenie (FIENNES, 1970; MAXIE, LOSOS und TABEL, 1976; VALLI, FORSBERG und LUMSDEN, 1979; KISSLING, 1981). NAYLOR (1971) berichtete bei einer *T. congolense*-Infektion von Zebu Shorthorn-Rindern ein Absinken der Leukozyten von 12 000/ μ l auf 7 500/ μ l in der 6. Woche p.i. Nach der 14. Woche folgte wieder ein Anstieg und in der 25. Woche war der Wert von 15 000 Leukozyten/ μ l Blut wieder erreicht.

Die Untersuchung des Differentialblutbildes ergab überwiegend eine Lymphopenie, Neutropenie, Eosinopenie und unveränderte Monozytenzahlen (WELLDÉ und Mitarb., 1974; LOSOS und Mitarb., 1973; MAXI, LOSOS und TABEL, 1979). Nur TOURE und Mitarb. (1978) fanden nach natürlicher Trypanosomen-Infektion bei N'Dama Neutropenie, Eosinopenie und Lymphozytose, bei Zebus dagegen Lymphopenie und eine Granulozytose. Als mögliche Gründe für die Leukopenie vermuten MAXI, LOSOS und TABEL (1976) entweder die Anhäufung von Trypanosomen in der Mikrozirkulation oder einen Mangel an Stammzellen im Knochenmark infolge der verstärkten Erythropoese. Für die Erschöpfung des Stammzellenpools bei polymorphkernigen Zellen spricht das Auffinden zahlreicher

Granulozytenausläufer in Form von Metamyelozyten im Knochenmark *T. congolense* infizierter Rinder bei gleichzeitigem Mangel an reifen Zellen (NAYLOR, 1971).

Serumenzyme bei *T. congolense*-Infektion bestimmte WELDE und Mitarb. (1974) bei Hereford-Rindern. Die Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT) zeigte bis zur 5. Woche p.i. einen deutlichen Abwärtstrend, erholte sich wieder bis zur 8. Woche und blieb anschließend über 23 Wochen stabil. Die histopathologischen Untersuchungen dieser Tiere (KALINER, 1974) erbrachten für Leber, Herz und Skelettmuskulatur keine auffälligen Befunde; diese Beobachtungen bestätigten somit die GOT-Werte.

Nach GOODWIN und GUY (1973) kam es bei infizierten Kaninchen (*T. brucei*) zu einem drastischen Anstieg der Creatinkinase (CK) am Ende der 1. Woche; die Werte blieben bis zur 20. Woche im pathologischen Bereich. Elektronenmikroskopische Untersuchungen bestätigten Zerstörungen der Skelett- und Herzmuskelfibrillen sowie ein häufiges Fehlen normaler Mitochondrien.

Auch das Lebensalter kann die Resistenz der Rinder gegen eine Trypanosomen-Infektion erhöhen oder herabsetzen. So wurde eine erhöhte Widerstandsfähigkeit von Kälbern im Vergleich zu erwachsenen Tieren (FIENNES, 1970) beschrieben. MURRAY, MORRISON und WHITELAW (1982) infizierten 1 1/2 und 18 Monate alte Boran-Rinder und konnten diese Tatsache auch für *T. congolense* bestätigen. Demgegenüber erkrankten mit *T. brucei* infizierte Kälber schwerer als bereits erwachsene Tiere. Bei mit *T. brucei* infizierten Mäusen wiederum konnte CLAYTON (1978) eine erhöhte Empfänglichkeit im Alter nachweisen. Das Geschlecht scheint bei Rindern keinen Einfluß auf die Trypanotoleranz zu haben (CHANDLER, 1952).

Einen passiven Schutz können Muttertiere über die Kolostralmilch auf ihre Kälber übertragen; FIMMEN und Mitarb. (1982) wiesen im Kolostrum spezifische Trypanosomenantigene vom Typ IgG nach.

Einen direkten Einfluß der Infektionsdosis auf die Trypanotoleranz von N'Dama Rindern stellten GODFREY, LEACH und KILLICK-KENDRICK (1964) sowie STEPHEN (1966) fest. MURRAY und Mitarb. (1979c) infizierten Zebus und N'Damas mit 10^3 , 10^5 , 10^8 Blutformen von *T. brucei*. Die stärkste Infektion verursachte

bei beiden Rassen die schwersten Krankheitssymptome; bei den N'Damas waren 10^5 mal mehr Erreger notwendig, um den gleichen Grad der Anämie wie bei den Zebus zu induzieren.

Auch die Virulenz der Trypanosomenspezies und des Erregerstammes ist für jede Rinderrasse unterschiedlich. Bei natürlicher Infektion können N'Damas *T. vivax* und *T. brucei* im Vergleich zu Zebus besser tolerieren, für *T. congolense* dagegen sind sie gleich empfänglich (MURRAY und Mitarb., 1979a). Dagegen war die krankmachende Eigenschaft der Erreger bei künstlicher Infektion für alle Rinderrassen gleich (MURRAY und Mitarb., 1981).

Stressfaktoren, wie Unterernährung, Krankheit, Trächtigkeit und wiederholte Blutentnahme, können die Widerstandsfähigkeit gegen Trypanosomen ebenfalls herabsetzen (STEWART, 1951; MAC LENNAN, 1970; FAO, 1976).

Über die Klinik trypanotoleranter Rinder nach Re- und Superinfektionen liegen derzeit nur wenige Mitteilungen vor. MORRISON und Mitarb. (1982) infizierten Boran-Frisien-Bullen mit *T. congolense* und setzten nach 6 Wochen eine Superinfektion mit Blut- und metazyklischen Formen eines anderen *T. congolense*-Stammes. Die Tiere zeigten im Vergleich zu erstinfizierten Kontrolltieren weder eine Zunahme der Parasitämie noch einen Abfall der Hämatokritwerte. Wurden die Rinder jedoch zwischen Erst- und Reinfektion therapiert, waren alle voll empfänglich. Die Autoren vermuten ein antikörperunabhängiges Phänomen, dessen Grundlage entweder die unspezifische Abwehr des Wirtes oder eine gegenseitige Behinderung der beiden Trypanosomenpopulationen sein könnte.

Verwandte und nicht verwandte *T. congolense* Stämme verwendeten EMERY und Mitarb. (1980) für die zyklische Übertragung auf Rinder. Mit *T. congolense* infizierte Tiere, die nach 15 Tagen behandelt und anschließend mit demselben Stamm reinfiziert wurden, zeigten an der Einstichstelle keine Hautreaktionen und auch keine Parasitämie. Dagegen folgten einer Reinfektion oder einer Infektion mit einem fremden Stamm Schankerbildung und Parasitämie. Die gleichen Resultate erbrachten parallel dazu durchgeführte Superinfektionen. Auch AKOL und MURRAY (1983) konnten für jeden Serodeme von *T. congolense* ein für ihn konstantes und charakteristisches variantenspezifisches Antigen nachweisen.

WELLDE und Mitarb. (1981) infizierten 13 Rinder, die bereits ein Jahr vorher infiziert waren, ein zweites Mal mit demselben Stamm; 5 Tiere entwickelten keine, die restlichen 7 Rinder eine mäßige Parasitämie von nur kurzer Dauer. Hämatokritwerte und Leukozytenzahlen blieben unverändert, nur ein Tier erkrankte.

Je 4 N'Dama-, Muturu- und Zebu-Rinder wurden von ROBERTS und GRAY (1973) einer natürlichen Infektion durch Tsetsefliegen ausgesetzt; dabei erhielten sie eine Mischinfektion mit *T. brucei*, *T. congolense* und *T. vivax*. 8 Wochen später wurden die Tiere mit Berenil^R behandelt und erneut in 3wöchigen Intervallen natürlichen Reinfektionen ausgesetzt. Diesmal stellte sich eine Mischinfektion nur von *T. congolense* und *T. vivax* ein; auch war bei N'Dama der Krankheitsverlauf wesentlich milder als bei den anderen Rassen. Ohne Behandlung bildeten N'Damas im Vergleich zu Muturus und Zebus eine geringere Parasitämie und eine schwächere Anämie aus.

MURRAY und Mitarb. (1979c) infizierten 40 Zebu und 37 N'Dama experimentell mit 10^8 , 10^5 und 10^3 *T. brucei*. Nach 56 Tagen setzten sie mit $3,6 \times 10^7$ *T. congolense* eine Superinfektion; nach weiteren 2 Monaten wurden die Tiere dem Druck von mit *T. congolense* infizierten Glossinen ausgesetzt. Während kein N'Dama-Rind der Trypanosomiasis erlag, überlebten nur 10 der 40 infizierten Zebu; vorhergehende *T. brucei*-Infektionen hatten keinen Einfluß auf den Verlauf einer Superinfektion (MURRAY und Mitarb. 1979a). Über die Empfänglichkeit für eine Superinfektion mit *T. brucei* bei bestehender *T. congolense*-Infektion waren in der Literatur keine Hinweise zu finden.

Es war das Ziel meiner Untersuchungen, den Verlauf heterologer und homologer Superinfektionen zu beobachten; gleichzeitig wurden Parameter gesucht, welche den Grad der Trypanotoleranz am besten erkennen lassen.

III. Eigene Untersuchungen

A. Material und Methoden

Für die Infektionsversuche verwendete ich 6 Dahomeys und 3 schwarzbunte Rinder. Die Dahomeys waren bei Versuchsbeginn zwischen 2 und 9 Jahre alt, 5 Tiere ($D_4 - D_8$) weiblichen und 1 Tier (D_9) männlichen Geschlechts; die Versuchstiere D_4 und D_9 sind Nachkommen von D_7 . Die schwarzbunten Rinder waren 1 Jahr alt, S_4 und S_5 weiblich und S_6 männlich. Die Tiere wurden erstmals experimentell mit Trypanosomen infiziert, D_9 und S_6 dienten als Kontrolltiere. Alle Rinder wurden unter einheitlichen Bedingungen im Anbindestall gehalten; sie erhielten Heu und Kraftfutter sowie Wasser ad libitum.

Das Infektionsmaterial bestand aus einem Trypanosoma congolense-Stamm (423, Klon O) und dem T. brucei-Stamm (Hamburg), welche beide im Institut in Flüssigstickstoff gehalten werden. Diese Stabilate überimpfte ich auf röntgenbestrahlte (800 Rad) Mäuse und Ratten, um über eine hohe Parasitämie möglichst reine Trypanosomen zu gewinnen. Die Erreger trennte ich mit Hilfe des Ionenaustauschers nach LANHAM und GODFREY (1970) an DEAE 52 (Diäthylaminomethyl-Zellulose) von den Erythrozyten und stellte die Dichte für die Infektion in PBS-Puffer ein.

Die Erstinfektion der Dahomeys erfolgte mit $2,3 \times 10^5$ T. congolense oder 6×10^5 T. brucei subkutan im vorderen Seitenbrustbereich. Die erste Superinfektion setzte ich nach 113 Tagen mit 4×10^5 T. congolense oder $4,8 \times 10^5$ T. brucei; eine weitere erfolgte 45 Tage später mit $4,4 \times 10^5$ T. brucei. Der Beobachtungszeitraum betrug 186 Tage. Das Infektionsschema ist in Tabelle 1 dargestellt.

Rind Nr.	Alter (Jahre)	1. Infektion	2. Infektion (113 Tage p.i.)	3. Infektion (45 Tage p. superinf.)
D ₄	6	T. congolense	T. brucei	T. brucei
D ₅	3	T. congolense	-	-
D ₆	2	T. congolense	T. congolense	T. brucei
D ₇	9	T. brucei	T. congolense	-
D ₈	5	T. brucei	T. brucei	T. brucei
D ₉	3	-	-	T. brucei (Erstinfektion)

Tab. 1: Homologe und heterologe Infektionen von 6 Dahomey-Rindern mit T. congolense und T. brucei (Versuchsordnung)

Die schwarzbunten Rinder (S₄, S₅) infizierte ich einmal mit 4×10^5 T. congolense und beobachtete sie über 73 Tage; das Tier S₆ diente als Kontrolle. S₅ wurde am 33. Tag p.i. mit 3,5 mg/kg Berenil^R (Hoechst) therapiert.

Die klinische Untersuchung umfaßte die Messung der Körpertemperatur, die Beurteilung des Allgemeinbefindens sowie die Palpation der Lymphknoten.

Zur Überprüfung verschiedener Blutparameter entnahm ich jeweils morgens (Tag 0-30 täglich, anschließend 3mal wöchentlich) aus der Vena jugularis Blut mit dem Venojekt^R-System (Firma Terumo, Belgien). Von jedem Tier füllte ich ein mit Heparin beschichtetes 4 ml Röhrchen für hämatologische Untersuchungen und 2 unbeschichtete 10 ml Röhrchen für parallel laufende serologische Untersuchungen (BACHTHALER, 1984) mit Frischblut.

Der quantitative Parasitennachweis erfolgte für T. brucei nach der Hämatokrit-Zentrifugen-Technik nach WOO (1970a, b). Dazu füllte ich 2 Hämato-

krit-Kapillarröhrchen und zentrifugierte sie bei 6440 g 6 Minuten lang in der Hämatokrit-Zentrifuge (Firma Ecco). Danach legte ich die Röhrchen mit einem Objektträger, auf dem sie durch aufgeklebte rechteckige Glasstücke seitlich fixiert wurden, unters Mikroskop. Bei 400facher Vergrößerung zählte ich alle Trypanosomen in und vor dem Leukozytensaum, während ich das Röhrchen langsam um die Längsachse drehte.

Die übliche WOO-Methode erwies sich für *T. congolense* als zu wenig empfindlich, da die Erreger annähernd das gleiche spezifische Gewicht wie Rindererythrozyten haben. Deshalb vermischte ich das Blut zu gleichen Teilen mit Puffer (8 ml Glyzerin, 7 g Magnesiumsulfat, 100 mg TRIS-Puffer, 1 mg Kresolrot, Aqua dest. ad 100 ml) nach WALKER (1972); das Glyzerin dringt in die Trypanosomen ein und verringert ihr spezifisches Gewicht, während die Erythrozyten unbeeinflusst bleiben. Nach 20 Minuten füllte ich 2 Kapillarröhrchen und zentrifugierte sie nach der oben angeführten Methode. Die untere Nachweisgrenze für beide Erreger hielt sich bei 5×10^2 Tryp./ml Blut; bei dieser Konzentration waren noch 1 bis 10 Trypanosomen im Kapillarröhrchen sichtbar. Mehr als 160 Parasiten pro Röhrchen waren wegen starker Knäuelbildung kaum mehr exakt zählbar; in diesem Fall verdünnte ich das Blut mit physiologischer Kochsalzlösung 1:30 und zählte die Trypanosomen anschließend in einer Neubauer-Zählkammer (Vol. $0,9 \text{ mm}^3$) aus. Das Verhältnis der im Kapillarröhrchen gezählten Parasitenzahlen und der Parasitenkonzentration im Blut sowie die untere Nachweisgrenze bestimmte ich mit entsprechenden Verdünnungsreihen. Dazu vermischte ich Blut von Kontrolltieren mit Blut von bekannter Trypanosomenkonzentration und führte die WOO-Methode durch. Die Zuordnung der gefundenen Trypanosomenzahlen zur absoluten Konzentration/ml Blut ist anhand einer Parasitämiekurve möglich.

Während der latenten Phase der Infektion wurde der Parasitennachweis entweder durch Überimpfen von je 1 ml Rinderblut auf 5 Mäuse, in einem Fall durch Transfusion von 1,5 l Blut von D_4 auf das nicht infizierte und empfängliche S_6 geführt. Das rote Blutbild (Erythrozyten, Hämatokrit, Hämoglobin und MCV) sowie die Gesamtleukozyten bestimmte ich mit Hilfe des Hämatologiecounters 555 (Fa. Clinikon, Mannheim) bei einem Schwellwert von 4,0 für WBC und RBC.

Die Blutausstriche für das Differentialblutbild färbte ich mit der Diff-Quick^R-Schnellfärbung (Fa. Merz und Dade). Die Differenzierung der Blutzellen einschließlich der Monozyten ist mit der Färbemethode sehr gut möglich. Pro Ausstrich überprüfte ich 200 weiße Blutzellen bei 1000facher Vergrößerung.

Die Serumenzyme GOT, γ -GT und CK bestimmte ich bis zum 79. Tag p.i. am Eppendorf-Photometer (PCP 6121) mit entsprechenden Monotest^R-Reagenzien (Fa. Boehringer, Mannheim). Die Messung der GLDH und ab dem 81. Tag p.i. auch die GOT, CK und γ -GT führte ich am Autoanalyser Hitachi 705 mit Reagenzien für die automatische Analyse (Fa. Boehringer, Mannheim) durch.

B. Ergebnisse

1. Parasitologische Befunde

Die Infektion mit T. congolense hatte bei allen Tieren eine starke Parasitämie zur Folge. Die Präpatenz bei den beiden Schwarzbunten betrug 6 und 8 Tage, diejenige der Dahomey einheitlich 4 Tage.

Der erste Parasitämiepeak stellte sich bei den Schwarzbunten nach 9 und 12, bei den Dahomey durchschnittlich nach 10,3 Tagen (min. 9 bei D₅, max. 12 bei D₄) ein.

Zahl und zeitlicher Abstand der Parasitämieschübe unterschieden sich zwischen den beiden Rassen nur unwesentlich (Abb. 1). Demgegenüber lagen die Erregerzahlen während der gesamten Parasitämie bei den Schwarzbunten deutlich höher als bei den trypanotoleranten Tieren. Eine Ausnahme machte allerdings der erste Parasitämiepeak; er trat bei beiden Rassen gleichzeitig auf mit $2-3,2 \times 10^6$ bei den Schwarzbunten und $1,8-4,8 \times 10^6$ Trypanosomen/ml Blut bei den Dahomey.

Die Parasiten waren mit der modifizierten WOO-Methode bei den Dahomey-Rindern im Durchschnitt 71 Tage lang nachweisbar; die letzten deutlichen Parasitämiepeaks zwischen dem 53. und 65. Tag erreichten Erregerzahlen von $3,3 \times 10^3$ (D₄) bis 6×10^4 /ml (D₆). In den folgenden 6 Wochen konnte bei D₄ und D₆ nur noch gelegentlich T. congolense festgestellt werden. Im Gegensatz dazu entwickelte sich beim Rind D₅ noch am 90. Tag p.i. ein Parasitämiepeak mit $1,2 \times 10^5$ Trypanosomen/ml. Bereits am darauffolgenden Tag waren die Erreger im Blut nicht mehr nachweisbar; das Tier verendete unerwartet am 92. Tag p.i.

Der Versuchszeitraum für die schwarzbunten Rinder betrug 73 Tage. Das Rind S₅ mußte am 33. Tag p.i. aufgrund seines lebensbedrohlichen Gesundheitszustandes mit Berenil^R (3,5 mg/kg) behandelt werden. Der letzte gemessene Parasitämiepeak bei S₄ am 66. Tag p.i. erreichte noch $1,9 \times 10^5$ Trypanosomen/ml. Die steigenden Parasitenzahlen gegen Versuchsende ließen einen neuen Parasitenschub erwarten.

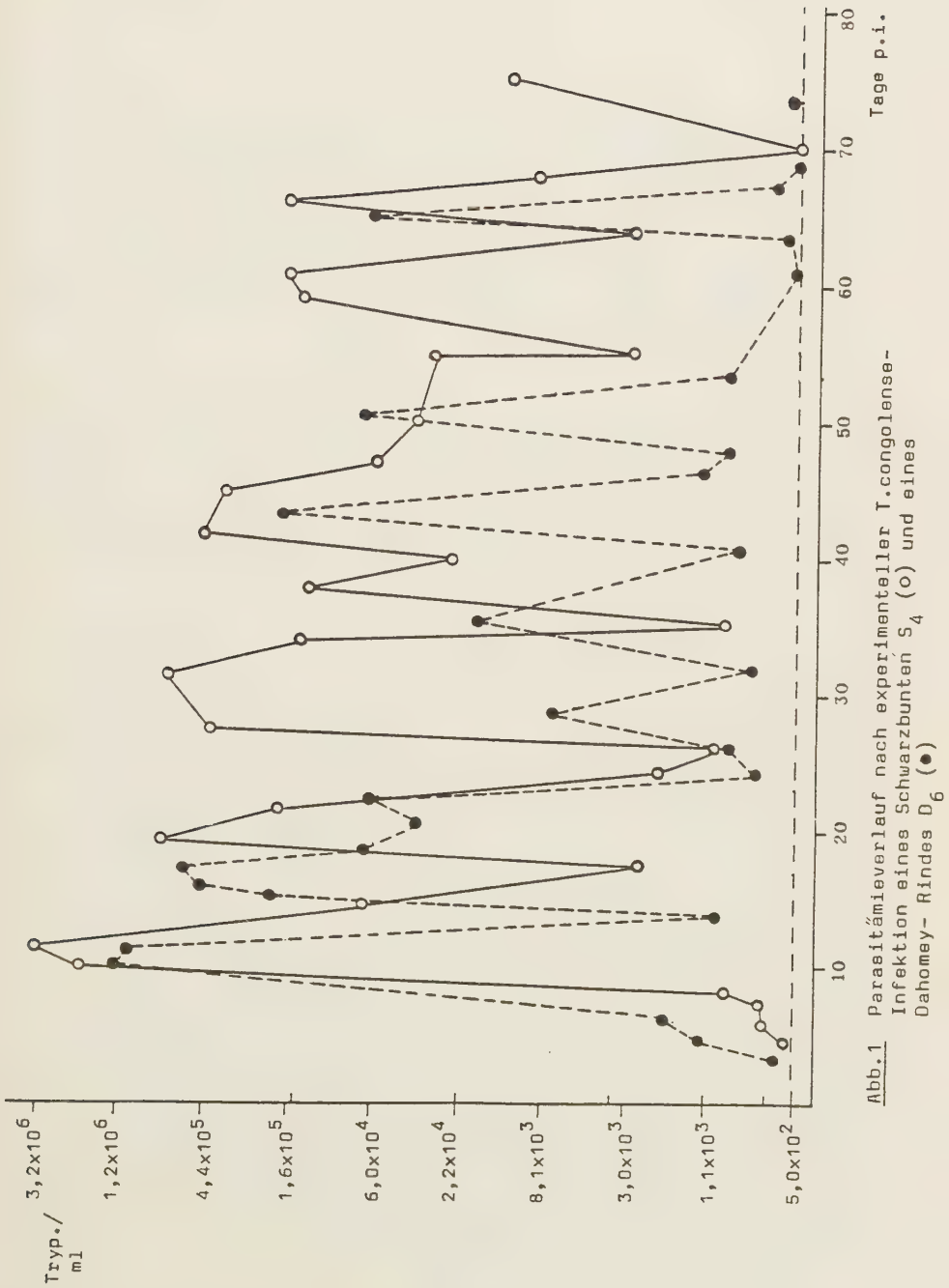


Abb. 1 Parasitämieverlauf nach experimenteller *T. congolense*-
Infektion eines Schwarzbunten S_4 (o) und eines
Dahomey-Rinds D_6 (•)

Nach der T. brucei-Infektion von zwei Dahomey-Rindern (D_7 , D_8) konnten bei einer Präpatenz von 4 und 5 Tagen Parasiten im Blut festgestellt werden. Der erste Parasitengipfel entwickelte sich am 7. und 9. Tag p.i. mit $2-3 \times 10^3$, der zweite mit maximal $4,4 \times 10^5$ Trypanosomen/ml am 12. und 13. Tag erreichte höhere Erregerzahlen. Nach dem 16. Tag p.i. waren Parasiten nur noch selten und in geringer Zahl ($>10^3$ /ml) zu beobachten. Der letzte T. brucei-Nachweis konnte mit der WOO-Methode am 76. Tag p.i. bei D_7 erbracht werden.

Die homologe und heterologe Superinfektion der Dahomey erfolgte 113 Tage nach der Erstinfektion. Das Tier D_4 wurde heterolog, D_8 homolog mit T. brucei superinfiziert (Abb. 2). Innerhalb der nachfolgenden 45 Tage konnten weder mit Hilfe der WOO-Methode noch bei dem für T. brucei empfindlicheren Nachweis (PARIS, MURRAY und MORRISON, 1982) der mehrmaligen Übertragung von Rinderblut auf bestrahlte Mäuse T. brucei nachgewiesen werden.

Daraufhin wurden die Tiere D_4 , D_6 , D_8 am 158. Tag mit T. brucei erneut superinfiziert, dazu das Dahomey-Rind D_9 zur Kontrolle des Stabiles erstinfiziert. Auch nach der zweiten Superinfektion konnten mit Hilfe der o.a. Nachweismethoden keine Erreger isoliert werden. Die beim Kontrolltier angegangene Infektion bewies die Vermehrungsfähigkeit der übertragenen Trypanosomen. Zusätzlich wurden bei der Schlachtung von D_6 und D_8 am 189. Tag p.i. Proben von Lymphknoten, Milz, Herz, Knochen- und Rückenmark frisch entnommen, zerkleinert und in PBS-Puffer suspendiert Mäusen intraperitoneal injiziert. Dieser Mäuseinokulationsversuch führte nicht zur Infektion; die Organproben enthielten offenbar keine infektionstüchtigen Trypanosomen.

Vom Rind D_4 wurden 221 Tage nach der Erstinfektion 1,5 l Blut entnommen und auf das schwarzbunte Rind S_6 übertragen. Bereits nach 7 Tagen traten erstmals Erreger auf; es entwickelte sich eine hohe Parasitämie. Die Länge von 50 in einem Blutaussstrich ausgemessenen Trypanosomen betrug durchschnittlich $11,64 \mu\text{m}$ bei einer Standardabweichung von $0,95 \mu\text{m}$ und einer Varianz von $0,96 \mu\text{m}$. Die Messung von T. brucei in einem Blutaussstrich von D_7 13 Tage p.i. ergab eine durchschnittliche Erregerlänge von $19,13 \mu\text{m}$ und eine Varianz von $3,36 \mu\text{m}$. Somit konnten die in S_6 gefundenen Erreger

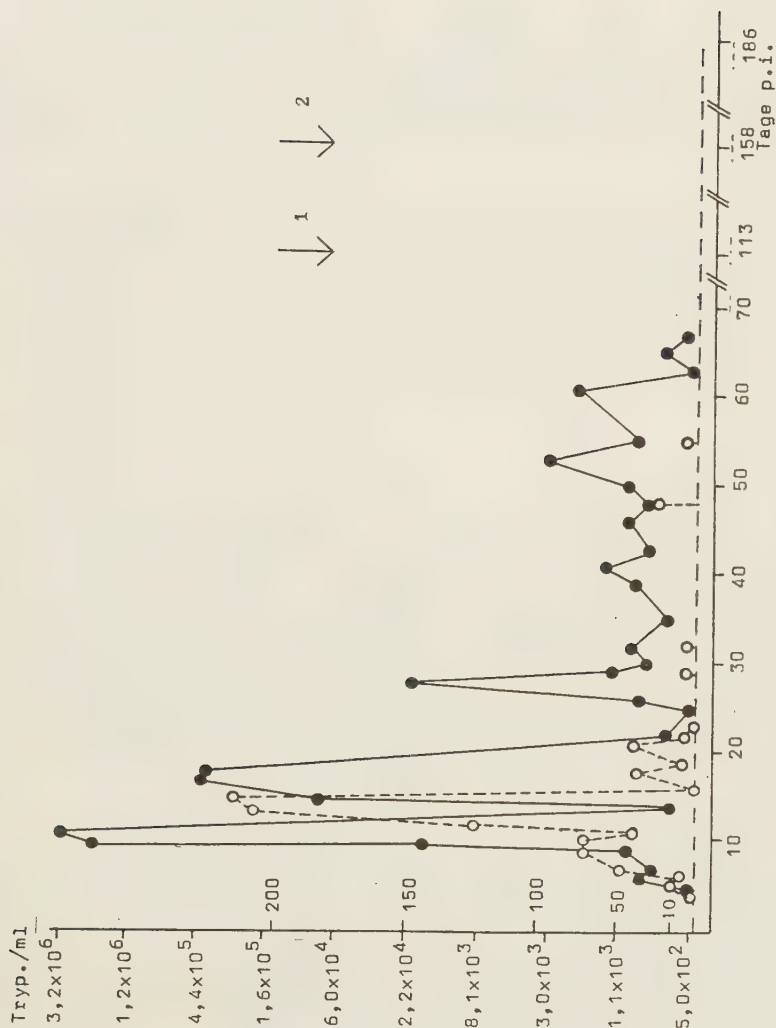


Abb. 2 Parasitämieverlauf bei Dahomey-Rindern (D) nach experimenteller *T. congolense*- (D_4 ●) oder *T. brucei*- Infektion (D_8 ○) und *T. brucei*- Superinfektionen ($D_{1,2}$)

anhand der Längenmessungen und ihrer morphologischen Gestalt als *T. congolense* identifiziert werden.

Im Gegensatz zur *T. brucei*-Infektion verlief der heterologe und homologe Superinfektionsversuch der Rinder D_6 und D_7 mit *T. congolense* positiv. Bereits 11 Tage nach homologer Superinfektion konnten bei D_6 die Erreger nachgewiesen werden; allerdings war die Dauer der Parasitämie auf 3 Tage beschränkt; auch die Zahl von 10^3 Trypanosomen/ml Blut wurde nicht überschritten (Abb. 3a).

Der heterologen Superinfektion folgte bei D_7 nach 1 Woche eine Parasitämie, deren Verlauf einer Erstinfektion mit *T. congolense* entsprach (Abb. 3b). Die höchste Erregerkonzentration überschritt allerdings $1,2 \times 10^5$ Trypanosomen/ml nicht und lag damit deutlich unter derjenigen der Erstinfektion. Bei Versuchsende nach 73 Tagen waren noch $2,2 \times 10^4$ Trypanosomen/ml vorhanden.

2. Klinische Befunde

Nach subkutaner Injektion der Trypanosomen konnte weder eine lokale Hautreaktion noch eine Vergrößerung der regionalen Lymphknoten beobachtet werden. Alle infizierten Tiere verhielten sich bis zum ersten Auftreten der Parasitämie klinisch unauffällig. Während des gesamten Infektionszeitraumes war die Futteraufnahme ungestört; allerdings stagnierte die Zunahme des Körpergewichtes bei den schwarzbunten Rindern. Bei den erwachsenen Dahomey blieb das Gewicht unverändert. Die Symptome einer katarrhalischen Bronchopneumonie verschwanden nach mehrmaligen Bisolvon^R-Gaben.

a. Körpertemperatur

Die erste Erhöhung der Körpertemperatur trat bei allen Tieren 1 Tag nach dem erstmaligen Nachweis von Trypanosomen im Jugularblut auf; eine Ausnahme hiervon bildeten die Tiere D_6 und D_7 , bei denen erst am 3. Tag nach dem erstmaligen Auftreten der Erreger eine Temperaturerhöhung erfolgte. Während der zweite Parasitengipfel nochmals bei allen Tieren von einem Temperaturanstieg begleitet war, stieg die Temperatur im weiteren Verlauf der Parasitämie nur noch bei D_5 , D_6 , D_7 , S_4 an.

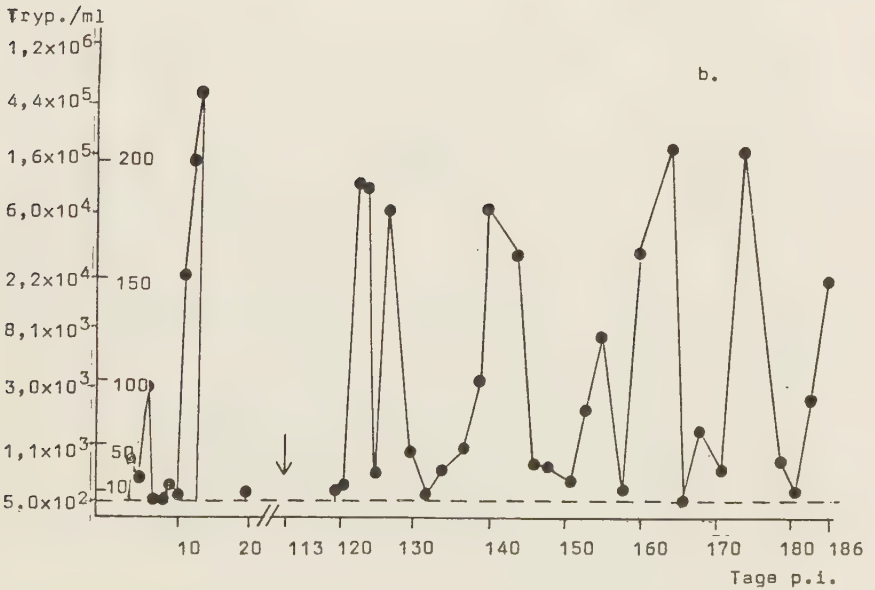
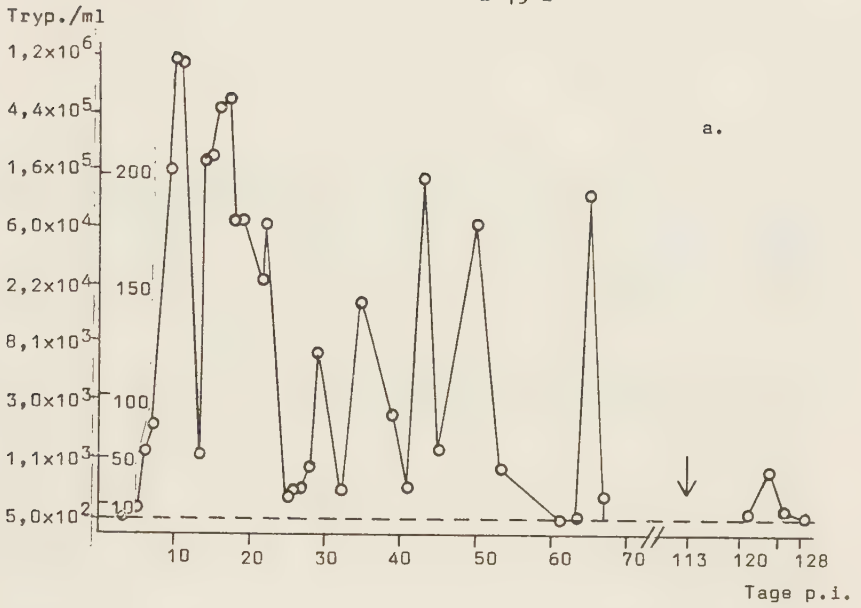


Abb.3 Parasitämieverlauf bei Dahomey- Rindern (D) nach experimenteller *T.congolense*- und *T.brucei*- Infektion

a. D₆ Erst- und Superinfektion (↓) *T.congolense*

b. D₇ *T.brucei*- Erstinfektion und *T.congolense*- Superinfektion (↓)

Das verschlechterte Allgemeinbefinden des schwarzbunten Rindes S₅ am 33. Tag nach T. congolense-Infektion war von einem Temperaturabfall auf 37°C begleitet. Bereits 1 Tag nach der Therapie mit 3,5 mg/kg Berenil^R i.m. kehrte die Temperatur wieder in den Normbereich zurück. Dem Tod des Dahomey-Rindes D₅ am 92. Tag ging keine Temperaturerniedrigung voraus.

Nach homologer und heterologer Superinfektion mit T. brucei blieb die Körpertemperatur unverändert. Demgegenüber stieg sie bei D₆ nach homologer Superinfektion mit T. congolense für einen Tag auf 39,4°C an; die heterologe Superinfektion bei D₇ provozierte eine mehrtägige Fieberphase mit Spitzenwerten von 41-41,3°C (Abb. 4). Die oftmals leicht erhöhte Temperatur bei dem männlichen Kontrolltier D₉ war wohl die Folge starker Erregung bei der Blutentnahme.

b. Rotes Blutbild

Das rote Blutbild veränderte sich bald nach Beginn der täglichen Blutentnahme.

Bis zum 16. Tag p.i. fiel der Hämatokrit bei den infizierten Dahomey um durchschnittlich 16,5% (min. 8,5% bei D₅, max. 24,5% bei D₆), bei den Schwarzbunten S₄ und S₅ um 19 und 15% sowie bei den Kontrolltieren D₉ und S₆ um 19 und 6%. Mit Beginn der dritten Woche stabilisierte sich das gepackte Zellvolumen der Kontrolltiere, während es bei den anderen Rindern in den Phasen hoher Parasitämie weiter rasch abfiel. Den niedrigsten Hämatokrit erreichten D₅, D₆, D₈ (18-24,5%) am 67., D₄ (23,4%) am 74. und D₇ (27%) am 91. Tag p.i. (Abb. 5).

Im Vergleich zu den Dahomey verlief der Hämatokritabfall bei den Schwarzbunten steiler. So fiel er bei S₅ in 31 Tagen auf 18,5%, bei S₄ in 40 Tagen auf 18,4% (Abb. 5). Mit dem Rückgang der Parasitenzahlen stabilisierte sich der Hämatokrit auf niedrigerem Niveau oder zeigte vereinzelt leichte Erholungstendenzen.

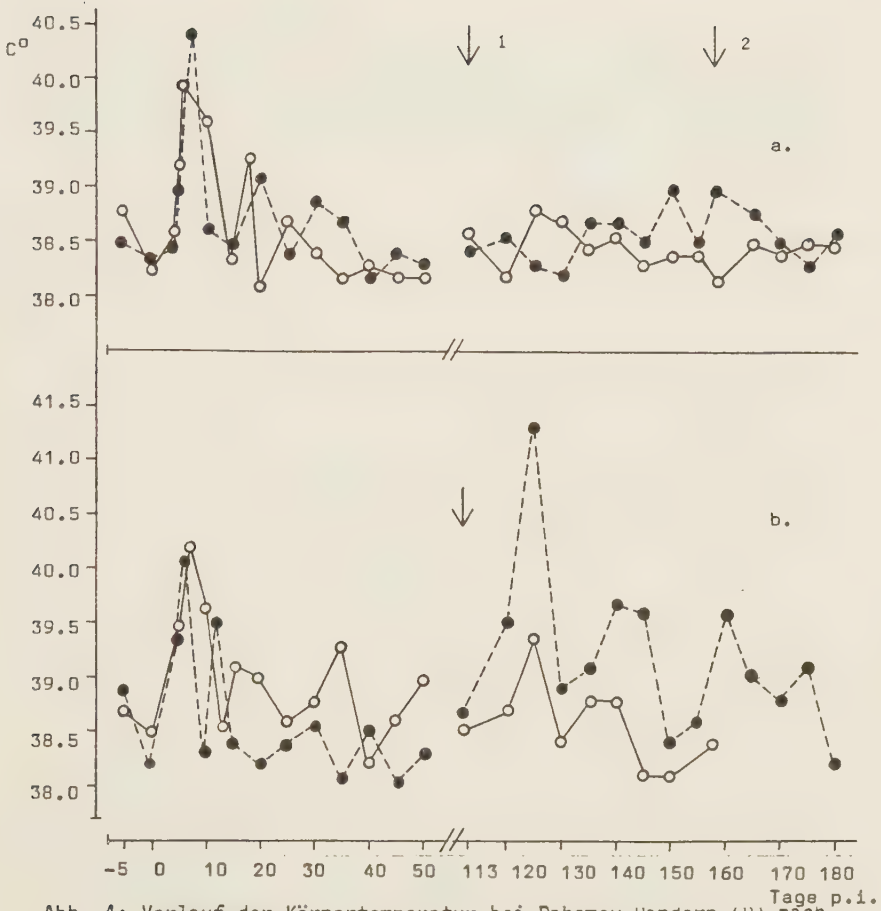


Abb. 4: Verlauf der Körpertemperatur bei Dahomey-Kindern (U) nach experimenteller Infektion mit *T. congolense* und *T. brucei*

a. *T. congolense*- (D₄ ●) oder *T. brucei*-Infektion (D₈ ○) und *T. brucei*-Superinfektionen (↓ 1, 2)

b. *T. congolense*- (D₆ ○) oder *T. brucei*-Infektion (D₇ ●) und *T. congolense*-Superinfektion (↓)

Der homologen und heterologen Superinfektion mit *T. brucei* folgte keine wesentliche Veränderung des roten Blutbildes; ebenso verhielt es sich nach homologer Superinfektion mit *T. congolense*. Im Gegensatz dazu fiel nach heterologer *T. congolense*-Superinfektion der Hämatokrit innerhalb von 73 Tagen um 67% (Abb. 5).

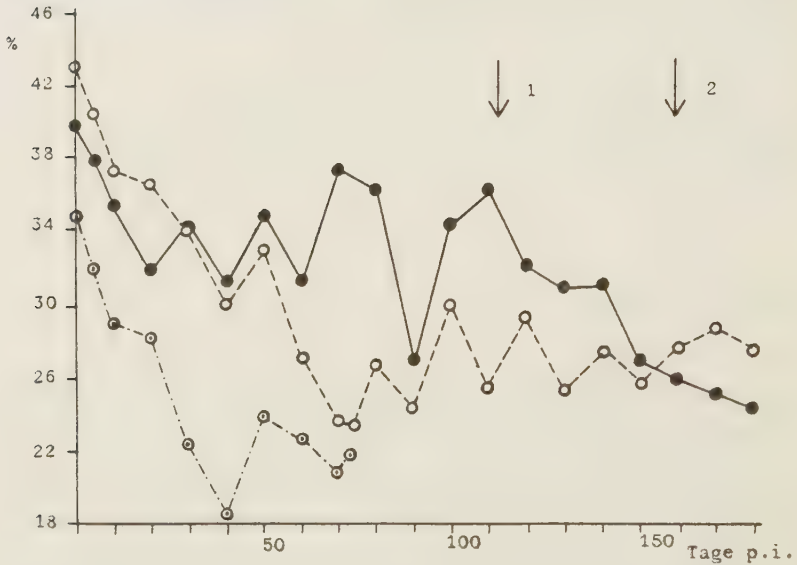


Abb. 5 Hämatokritverlauf bei Dahomeys (D) und einem Schwarzbunten (S) nach experimenteller *T. congolense*- und *T. brucei*- Infektion

D₄(○) *T. congolense*- Infektion und *T. brucei*- Superinfektionen (↓1,2)

D₇(●) *T. brucei*- Infektion und *T. congolense*- Superinfektion (↓1)

S₄(○) *T. congolense*- Infektion

Die Messung der Hämoglobinkonzentrationen ergab eine parallel zum Hämatokrit verlaufende Entwicklung. Der präinfektionelle Mittelwert der 5 Dahomey betrug $14,6 \pm 2,5$ g/dl, derjenige der schwarzbunten Rinder $12,6 \pm 0,8$ g/dl. Nach 10 Wochen hatten die mit *T. congolense* infizierten Dahomey einen Mittelwert von $9,8 \pm 0,7$, die *T. brucei*-Tiere von $12,4 \pm 2,9$ g/dl erreicht.

Der Hämoglobingehalt bei den schwarzbunten Rindern S_4 und S_5 betrug nach 33 Tagen 7,3 und 8,4 g/dl; bei S_4 fiel er weiter bis zum 70. Tag p.i. auf 5,4 g/dl ab, während er bei S_5 nach Berenil^R-Gaben konstant blieb (am 70. Tag p.i. 8,8 g/dl).

Die Unterschiede im Grad der Anämie zwischen den Rassen, den Individuen innerhalb einer Rasse und den mit verschiedenen Trypanosomenarten infizierten Tieren sind aus der Auflistung der Erythrozytenzahlen im Verlauf der Infektion ersichtlich (Tab. 2). Erythrozytenzahlen zwischen $2,5$ und $3,4 \times 10^6/\mu\text{l}$ fallen in den Bereich der mäßigen Anämie; sie wurden in diesem Infektionsversuch von keinem Tier erreicht. Es lag also bei unseren Versuchstieren nur eine leichte Anämie vor.

Das mittlere Erythrozytenvolumen (MCV) der Dahomey betrug vor der Infektion durchschnittlich $51,8 \pm 3,7 \mu\text{m}^3$ gegenüber $46,6 \pm 3,8 \mu\text{m}^3$ der Schwarzbunten. Alle MCV-Werte bewegten sich nach Erst- und Superinfektionen innerhalb des physiologischen Bereiches von $40 - 60 \mu\text{m}^3$ (Tab. 3).

Ebenso kam es zu keiner Veränderung des mittleren Hämoglobingehaltes (MCH). Der Durchschnittswert betrug bei Infektionsbeginn für die Dahomey-Tiere $18,1 \pm 2,0$ pg, nach 70 Tagen $19,7 \pm 1,1$ pg und nach 180 Tagen $16,4 \pm 2,0$ pg. Die Schwarzbunten hatten zu Beginn Werte von $16,2 \pm 1,4$ pg, nach 33 Tagen $18,1 \pm 2,8$ pg und in der 10. Woche p.i. für S_4 14,3 pg. Das Rind S_5 hatte nach der Therapie einen Wert von 16,3 pg.

Tage p.i.	Dahomey						Schwarzbunte		
	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉ ⁺⁺	S ₄	S ₅ ⁺	S ₆ ⁺⁺
-3	7,3	6,9	7,3	7,3	8,1	8,1	7,7	7,4	7,0
0	7,5	7,3	7,8	6,9	8,1	7,2	7,5	7,6	7,1
4	7,1	6,0	6,4	6,1	7,1	6,6	6,6	6,3	6,8
12	6,5	5,9	6,7	6,3	6,4	6,8	6,2	5,5	6,5
18	6,8	6,6	6,3	6,6	7,3	6,4	5,1	5,2	5,8
25	6,4	6,0	6,5	5,9	7,4	6,0	5,2	3,8	6,5
33	5,3	6,1	6,6	6,3	7,0	6,3	4,5	3,6	6,3
38	5,7	5,3	5,4	5,8	6,7	6,1	3,8	3,5	6,8
51	5,9	6,0	6,2	6,2	7,4	7,3	4,8	5,1	7,2
61	4,9	5,8	5,9	5,8	6,3	7,1	4,3	5,8	6,4
67	4,5	4,9	4,9	6,7	5,0	6,8	4,8	5,2	6,6
73	4,2	4,8	5,3	6,9	4,9	7,0	4,6	5,5	6,1
81	4,7	5,2	5,7	6,7	5,3	6,4			
91	4,3	6,7	5,5	4,7	6,0	6,5			
102	4,8		6,2	5,6	6,7	6,3			
113	4,5		6,1	5,9	6,7	7,1			
120	4,7		6,2	6,2	6,9	6,3			
130	4,3		5,8	5,2	7,0	6,8			
139	4,8		5,7	5,4	6,1	6,1			
148	4,8		6,1	5,4	6,0	6,3			
158	4,9		6,5	5,3	7,1				
164	4,8		6,2	4,3	6,3				
172	5,1		6,2	4,3	6,0				
181	4,5		6,1	4,2	6,2				
186	5,4		6,5	4,4	6,3				

Tab. 2: Erythrozytenzahlen ($\times 10^6/\mu\text{l}$) von experimentell mit *T. congolense* und *T. brucei* infizierten Schwarzbunten und Dahomey

+ Therapie 33. Tag p.i.

++ nicht infiziert

Tage p.i.	Dahomey						Schwarzbunte		
	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉ ⁺⁺	S ₄	S ₅ ⁺	S ₆ ⁺⁺
-3	56	48	48	56	53	50	45	51	44
0	55	49	47	56	54	50	45	51	44
12	54	49	48	55	51	52	45	51	45
18	55	48	49	57	54	53	46	54	46
33	56	47	49	56	55	53	45	57	46
38	55	48	48	57	56	52	46	59	45
51	57	49	49	57	55	50	47	57	45
67	56	50	50	53	54	51	47	54	45
73	55	48	49	53	53	50	48	53	44
81	56	49	50	54	55	50			
91	57	49	49	56	53	51			
102	59		52	59	55	50			
113	59		52	59	55	50			
120	58		51	59	56	51			
130	59		50	57	55	53			
148	56		49	59	54	53			
158	56		48	58	55				
172	56		48	58	55				
186	54		49	59	56				

Tab. 3: Mittleres zelluläres Volumen (μm^3) von experimentell mit T. congolense und T. brucei infizierten Schwarzbunten und Dahomey
⁺ Therapie 33 Tage p.i.
⁺⁺ nicht infiziert

c. Weißes Blutbild

Bei allen infizierten Rindern, gleichgültig mit welcher Trypanosomenart, war bis zum 18. Tag p.i. ein Abfall der Leukozyten von durchschnittlich 33% zu verzeichnen. Danach kehrten die Werte, mit Ausnahme von S₄, etwa in den Ausgangsbereich zurück. Jedes Tier zeigte eine individuelle Leukozytenkinetik; eine quantitativ unterschiedliche Reaktion der Leukozyten auf die Trypanosomenart konnte nicht festgestellt werden (Tab. 4). Nach homologer und hetero-

Tage p.i.	Dahomey						Schwarzbunte		
	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉ ++	S ₄	S ₅ +	S ₆ ++
-3	10,1	11,8	9,2	7,4	10,6	8,0	12,2	13,1	10,7
0	11,0	11,4	10,5	6,7	11,1	9,1	12,9	15,9	8,2
4	9,2	7,7	8,0	7,0	9,0	7,8	10,3	9,1	9,8
12	5,4	5,6	7,2	5,6	6,6	9,4	8,8	5,0	8,4
18	5,8	9,3	7,7	7,2	10,2	10,0	5,4	5,2	8,2
25	7,8	10,3	11,6	8,9	13,4	9,8	6,3	4,4	9,4
33	9,6	11,2	13,7	10,2	10,9	14,3	6,2	7,0	10,4
38	13,9	8,7	11,1	8,1	9,3	9,2	5,4	12,0	12,8
51	8,0	10,2	14,3	9,1	12,7	9,7	7,4	10,3	12,3
61	6,4	10,4	17,5	8,9	10,1	8,5	6,8	12,2	10,3
67	6,5	9,3	12,3	12,1	7,3	7,9	5,9	9,2	7,6
73	8,2	9,4	13,0	11,8	6,5	12,0	6,7	9,2	7,9
81	7,3	15,0	14,7	14,1	6,8	8,9			
91	6,0	6,3	10,7	6,1	10,7	9,3			
102	8,2		13,2	7,2	10,8	11,1			
113	10,3		15,6	8,8	13,0	10,9			
120	6,8		15,9	7,0	12,0	13,7			
130	8,4		10,8	5,8	10,6	12,7			
139	6,3		12,2	9,9	13,4	9,2			
148	9,9		13,1	10,4	12,2	6,2			
158	7,6		16,8	11,9	11,9				
164	8,6		13,8	8,5	9,2				
172	14,6		12,8	13,6	10,4				
181	9,2		12,0	7,6	10,3				
186	10,3		13,5	5,9	10,1				

Tab. 4: Leukozytenzahlen ($\times 10^3/\mu\text{l}$) von experimentell mit *T. congolense* und *T. brucei* infizierten Schwarzbunten und Dahomey

+ Therapie 33 Tage p.i.

++ nicht infiziert

loger Superinfektion mit *T. brucei* und homologer Superinfektion mit *T. congolense* war keine deutliche Veränderung zu beobachten. Die Leukozytenzahlen fielen jedoch nach heterologer *T. congolense*-Superinfektion (D_7) kontinuierlich ab und erreichten am 130. Tag p.i. mit $5,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ ein Minimum. Einem Wiederanstieg folgte ein zweiter Abfall am 186. Tag p.i. auf $5,9 \times 10^3/\mu\text{l}$. Während des gesamten Infektionsverlaufes wurde die untere Grenze des Normbereiches mit $4,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ von keinem Tier unterschritten.

Deutliche Veränderungen im relativen und absoluten Differentialblutbild stellten sich nach Erst- und Superinfektion ein. Zunächst kam es bei allen infizierten Rindern, verbunden mit dem Absinken der Leukozytenzahlen, zu einer absoluten Lympho- und Granulozytopenie bei gleichbleibender Relation. Ab der 3. Woche p.i. stiegen die absoluten und relativen Lymphozytenwerte deutlich an. Der prozentuale Anteil der Lymphozyten stieg von durchschnittlich 55% vor der Infektion auf Maximalwerte von 85% und darüber an; analog dazu fiel der relative neutrophile Granulozytenwert von durchschnittlich 35% auf 15% ab (min. bei D_5 3%).

Die durchschnittlichen absoluten Werte der neutrophilen Granulozyten betrugen $3,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ vor der Infektion, $1,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ 90 Tage p.i. und $2,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ 180 Tage p.i. Hieraus läßt sich eine Neutropenie mit Werten unter 35% der Ausgangszahlen erkennen.

Die absoluten Lymphozytenzahlen vor der Infektion betrugen im Durchschnitt bei den Dahomey-Rindern $5,8 \times 10^3/\mu\text{l}$. Mit dem Fortschreiten der Parasitämie stiegen die Werte an und erreichten am 40. Tag p.i. bei den mit *T. congolense* infizierten Rindern $1,0 \times 10^4/\mu\text{l}$, bei den mit *T. brucei* infizierten $6,6 \times 10^3/\mu\text{l}$. Es war hier die Vermehrung der Lymphozyten für den Wiederanstieg der Leukozyten verantwortlich.

Dem Rückgang der Erregerzahlen im Blut folgte bald eine Verminderung der Lymphozytenzahlen. Eine Sonderstellung nahm das Tier D_5 ein; hier waren die Erreger bis zum 75. Tag p.i. nachweisbar, auch die Lymphozyten stiegen bis zum 85. Tag p.i. auf $12,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ an. Mit dem plötzlichen Auftreten eines neuen Parasitämieschubes von $1,2 \times 10^5/\mu\text{l}$ am 90. Tag p.i.

kam es zu einem abrupten Lymphozytensturz von 67% (Abb. 6); zwei Tage später verendete das Tier.

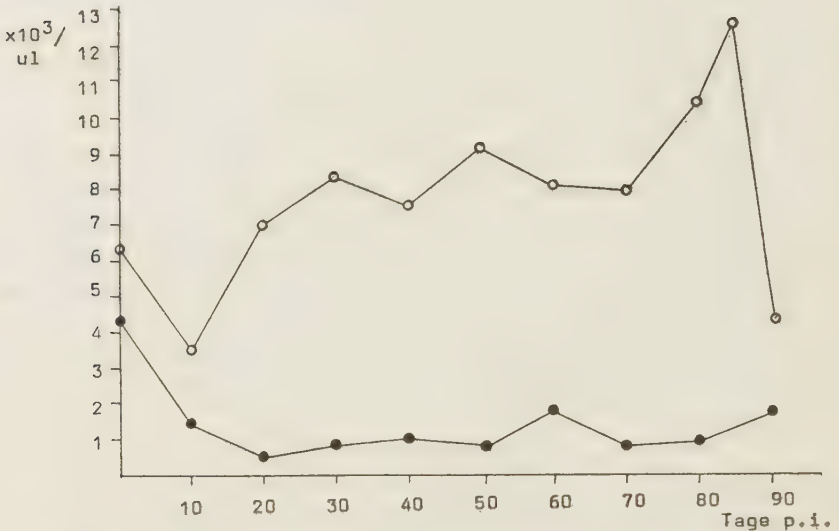


Abb. 6 Zahl der Lymphozyten ($\circ$) und neutrophilen Granulozyten ($\bullet$) des Dahomey- Rindes D_5 nach experimenteller *T. congolense*- Infektion

Nach einer homologen Superinfektion des Rindes D_6 mit *T. congolense* folgte ein Lymphozytensturz um 33%, mit *T. brucei* des Tieres D_8 um 35% (Abb. 7).

Die heterologe Superinfektion mit *T. brucei* bewirkte bei D_4 einen Abfall um 11%, mit *T. congolense* bei D_7 um 34% (Abb. 8). Danach stiegen die Lymphozyten bis zum 158. Tag p.i. bei D_4 um 48%, D_6 29%, D_8 24%, D_7 bis zum 170. Tag um 108% an. Die Schwankungen der Lymphozytenzahlen nach der ersten Superinfektion entsprachen in etwa denen der zweiten.

Die eosinophilen Granulozyten mit Ausgangswerten von durchschnittlich $8 \times 10^2/\mu l$ sanken schon bald nach der Infektion um mehr als 50% ab und blieben bis Versuchsende niedrig. Die Monozyten blieben mit 1 bis 8% während des gesamten Versuchszeitraumes stabil; basophile Granulozyten wurden in den Blutaussstrichen nicht festgestellt.

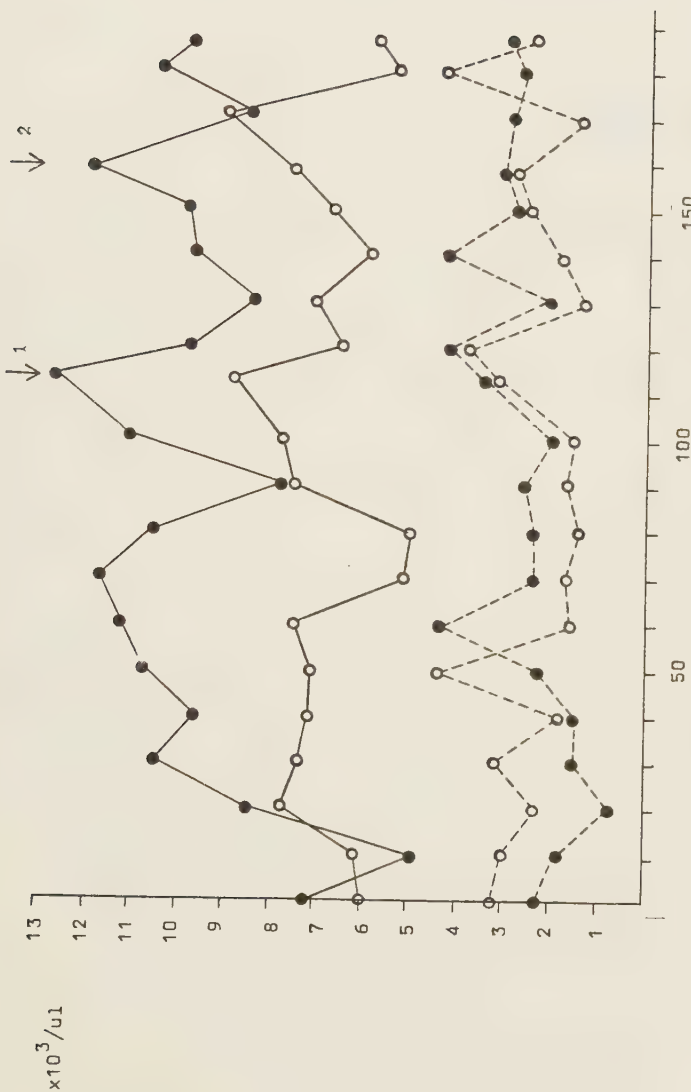


Abb. 7 Zahl der Lymphozyten (—) und neutrophilen Granulozyten (---) bei Dahomey-Rindern (●) nach experimentellen T. congolense- und T. brucei- Infektionen

D_6 (●) T. congolense- Erst- und Superinfektion ($\downarrow 1$),
T. brucei- Superinfektion ($\downarrow 2$)

D_8 (○) T. brucei- Erst- und Superinfektion ($\downarrow 1, 2$)

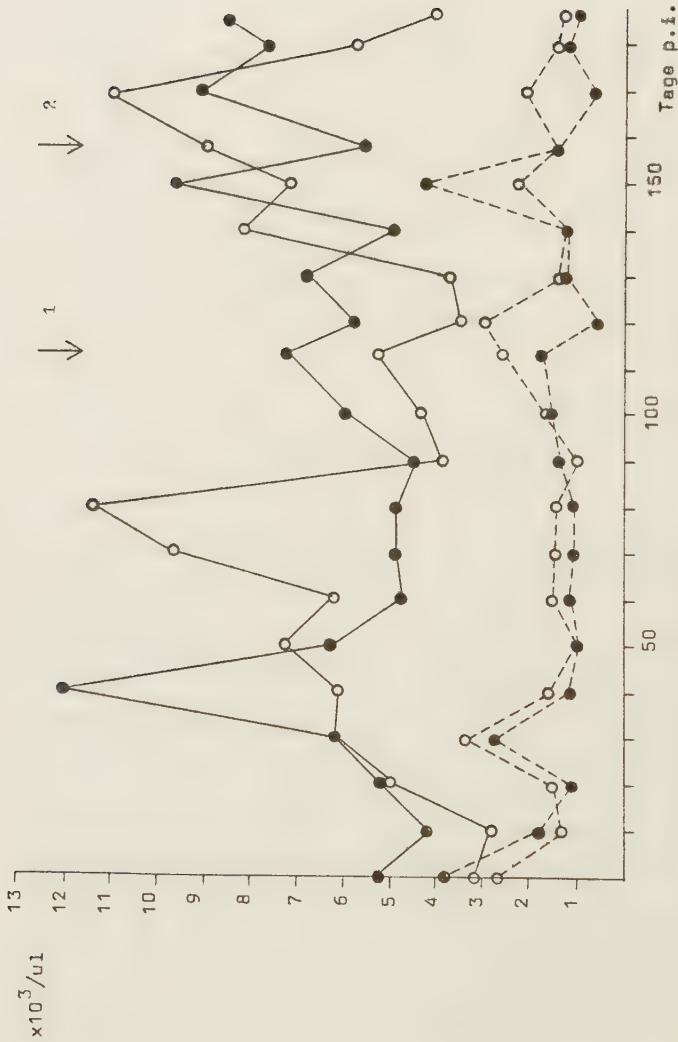


Abb. 8 Zahl der Lymphozyten (—) und neutrophilen Granulozyten (---) bei Dahomey-Rindern (D) nach experimentellen T. congolense- und T. brucei- Infektionen
D₄(●) T. congolense- Infektion und T. brucei- Super- infektionen (ψ1,2)
D₇(○) T. brucei- Erst- und T. congolense- Super- infektion (ψ1)

d. Serumenzyme

Ein Einfluß auf die Serumenzymwerte konnte weder nach Erstinfektion mit *T. congolense* oder *T. brucei* noch nach homologer oder heterologer Superinfektion beobachtet werden (Tab. 5).

Die Durchschnittswerte bei den Dahomey lagen innerhalb des Normbereiches, lediglich die GLDH mit 22,2 U/l überstieg den Normalwert (-10 U/l) einheimischer Rinderrassen.

Das Rind D₆ hatte während des gesamten Untersuchungszeitraumes deutlich höhere Creatin-Kinase-Werte. Bei D₅ stieg der CK-Wert unmittelbar vor dem Tod auf 1006 U/l, die GOT auf 162 U/l an. Zu einer kurzzeitigen CK-Aktivitätserhöhung kam es bei S₅ nach intramuskulärer Berenil-Injektion. Die anfänglich erforderlichen Zwangsmaßnahmen bei der Blutentnahme beim Kontrolltier D₉ hatten ebenfalls einen Anstieg zur Folge.

Tier Nr.	Infektion	Trypanosomen- art	Serum-Enzyme			
			GOT	CK	γ -GT	GLDH
D ₄	1		38 $\pm$ 9	26 $\pm$ 5	19 $\pm$ 3	19 $\pm$ 7
	2	c.	31 $\pm$ 10	19 $\pm$ 15	20 $\pm$ 8	10 $\pm$ 4
	3	b.	29 $\pm$ 7	20 $\pm$ 25	11 $\pm$ 2	12 $\pm$ 8
	4	c.	26 $\pm$ 5	14 $\pm$ 5	10 $\pm$ 2	13 $\pm$ 8
D ₆	1		60 $\pm$ 10	264 $\pm$ 191	25 $\pm$ 5	35 $\pm$ 8
	2	c.	68 $\pm$ 25	225 $\pm$ 187	34 $\pm$ 10	33 $\pm$ 6
	3	c.	88 $\pm$ 35	158 $\pm$ 11	23 $\pm$ 10	28 $\pm$ 10
	4	b.	85 $\pm$ 17	172 $\pm$ 43	32 $\pm$ 3	33 $\pm$ 11
D ₇	1		60 $\pm$ 14	64 $\pm$ 46	25 $\pm$ 7	26 $\pm$ 10
	2	b.	46 $\pm$ 15	33 $\pm$ 13	20 $\pm$ 7	20 $\pm$ 16
	3	c	74 $\pm$ 42	27 $\pm$ 10	26 $\pm$ 7	25 $\pm$ 12
			30 $\pm$ 15	21 $\pm$ 5	23 $\pm$ 6	31 $\pm$ 11
D ₈	1		44 $\pm$ 3	49 $\pm$ 23	21 $\pm$ 7	24 $\pm$ 9
	2	b.	37 $\pm$ 8	40 $\pm$ 21	31 $\pm$ 12	19 $\pm$ 3
	3	b.	41 $\pm$ 9	23 $\pm$ 13	13 $\pm$ 4	23 $\pm$ 10
	4	b.	37 $\pm$ 6	19 $\pm$ 11	18 $\pm$ 7	23 $\pm$ 14
D ₉ ⁺	1		50 $\pm$ 11	187 $\pm$ 97	12 $\pm$ 1	20 $\pm$ 4
			38 $\pm$ 14	139 $\pm$ 168	12 $\pm$ 3	15 $\pm$ 4
			42 $\pm$ 6	41 $\pm$ 18	13 $\pm$ 1	18 $\pm$ 3

Tab. 5: Serumenzymwerte $\pm$ Standardabweichung (U/l) experimentell mit *T. congolense* (c.) und/oder *T. brucei* (b.) infizierter Dahomey-Rinder

1 = vor der Infektion

2 = Erstinfektion (53 Untersuchungen in 113 Tagen)

3 = 1. Superinfektion (24 Untersuchungen in 45 Tagen)

4 = 2. Superinfektion (12 Untersuchungen in 28 Tagen)

IV. Besprechung der Ergebnisse

Die Untersuchungen stellen einen Beitrag zur Aufklärung der Frage dar, ob der Grad der Trypanotoleranz anhand klinischer Parameter erkannt werden und eine bestehende latente Trypanosomeninfektion den Tieren eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen weitere Infektionen verleihen oder deren Angehen gänzlich verhindern kann.

Die parasitologischen Befunde der experimentellen Erstinfektion ließen deutliche Unterschiede zwischen den Rinderrassen und den Trypanosoma-Arten erkennen. So ergab die Injektion von nahezu der gleichen *T. congolense* clon.-Dosis auf schwarzbunte und Dahomey-Rinder bei den letzteren eine um 2-4 Tage kürzere Präpatenz. Während nach MURRAY und Mitarb. (1979c) die Präpatenz bei trypanotoleranten und -sensiblen gleich lang und nur abhängig von der Höhe der übertragenen Parasitenmenge ist, machte LABOHN (1982) die Beobachtung, daß bei gleicher Infektionsdosis die Erreger bei N-Damas früher als bei Zebus im Blut nachweisbar waren. Ein Zusammenhang zwischen Präpatenz und Schwere der Erkrankung fand TAYLOR (1966) bei *T. vivax* infizierten Mäusen; so entwickelte sich nach langer Präpatenz eine hohe, nach kurzer eine geringe Parasitämie. In unserem Infektionsversuch tolerierten Rinder bei nur kurzer Präpatenz die Trypanosomeninfektion gut.

Der erste Parasitämiepeak mit $1,8 - 4,8 \times 10^6$ Trypanosomen/ml entsprach etwa den Angaben von WELDE und Mitarb. (1981) aus Versuchen an taurinen und Zebu-Rindern nach experimenteller *T. congolense*-Infektion. Wie bereits DARGIE und Mitarb. (1979) sowie GEIBELBRECHT (1983) beschrieben haben, waren bei unseren Dahomey der erste Parasitämiepeak quantitativ um durchschnittlich 10% höher, die Folgepeaks jedoch deutlich geringer und die Dauer der Parasitämie kürzer als bei schwarzbunten Rindern. Trypanotolerante Tiere können die Infektion besser begrenzen als sensible Rinder.

Bei den Dahomey war der Parasitämieverlauf abhängig von der Trypanosomenart. Trotz gleich langer Präpatenz waren die Parasiten der folgenden Peaks bei *T. brucei* 10% weniger und die Patenz erheblich kürzer. Die Dahomeys limitieren eine *T. brucei*-Infektion also besser; man muß gleichzeitig berücksichtigen, daß es innerhalb einer Trypanosomenart unterschiedlich virulente Stämme gibt und daher die Begrenzung verschieden ausfällt.

MURRAY und Mitarb. (1979c) fanden für *T. congolense* und *T. brucei* bei N-Damas keinen Unterschied in der Dauer der Parasitämie.

Besondere klinische Befunde waren in den ersten Tagen nach der subkutanen Injektion von *T. congolense* und *T. brucei* nicht zu erheben. Dies bestätigt die Beobachtungen von EMERY (1980), der selbst nach intrakutaner Injektion von *T. congolense*-Blutformen weder eine Schankerbildung noch eine Schwellung der regionären Lymphknoten feststellen konnte. Offensichtlich sind allein die mit dem Stich der Tsetsefliege übertragenen metazyklischen Formen imstande, Schanker und Lymphknotenhyperplasie hervorzurufen.

Eine positive Korrelation zwischen der Körpertemperatur und der Parasitämie, wie sie von FIENNES (1970) beschrieben wird, war bei allen Tieren nur während des ersten Parasitämieschubes gegeben; in der Folge hatte nur noch ein Teil der Tiere eine Temperaturerhöhung zusammen mit einem Parasitämiepeak. Für den Rest der Tiere traf die Feststellung von NAYLOR (1971) zu, wonach die Temperatur nicht gleichzeitig mit der Parasitenzahl steigt.

Dem Tod infolge Trypanosomiasis geht ein Temperaturabfall in den subnormalen Bereich voraus (STEPHEN, 1970). Als am 33. Tag p.i. bei S₅ die Temperatur auf 37,0°C abfiel, gab dies, neben dem niedrigen Hämatokrit, Anlaß zu einer sofortigen Therapie.

Veränderungen des roten Blutbildes, wie sie in unserem Versuch auftraten, werden als Hauptsymptome der Trypanosomiasis beschrieben. Hämolyse (TIZARD und Mitarb., 1978), Erythrophagozytose sowie Autoimmunprozesse (TABEL, RURANGIRWA und LOSOS, 1979) werden für den mit der ersten Parasitämie beginnenden Abfall des Hämatokrit verantwortlich gemacht. Es folgte erwartungsgemäß auch ein Absinken des Hämoglobingehaltes. MURRAY und MORRISON (1979) fanden nach *T. congolense*-Infektion bei Zebus einen schnelleren und steileren Hämatokritabfall als bei den N'Damas. Unsere Schwarzbunten reagierten mit einem drastischen Hämatokritabfall. Offenbar existiert ein Zusammenhang zwischen der besseren Begrenzung der Parasitämie der Dahomeys und einem verzögerten und schwächeren Hämatokritabfall.

Nachdem *T. congolense* bei den Dahomeys nur noch vereinzelt feststellbar war, fielen die Hämatokritwerte nicht weiter; sie zeigten vereinzelt sogar leichte Erholungstendenzen. Allerdings blieben auch bei ihnen die Werte bis Versuchsende immer deutlich unter denen vor der Infektion.

Eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber *T. brucei*-Infektion und das Ausbleiben klinischer Symptome, wie es STEPHEN (1970) und FINELLE (1973) beschreiben, bestätigten sich für unsere Dahomey-Rinder nicht. Der Hämatokritrückgang bei D_7 und D_8 um 33% und 44% ist Beweis für die Pathogenität dieser Trypanosomenspezies. Eine Aussage über deren Grad bei verschiedenen Rassen kann nicht getroffen werden, da wir nur Dahomeys mit *T. brucei* infiziert haben. MURRAY und Mitarb. (1979c) bestätigten die Pathogenität von *T. brucei*, fanden aber bei Zebus eine stärkere Anämie als bei N'Damas.

Die Veränderungen des roten Blutbildes bei den Kontrolltieren zu Versuchsbeginn dürften auf den Blutverlust der anfänglich täglichen Blutentnahme zurückzuführen sein. Dies konnten die Tiere bereits in der 3. Woche kompensieren, so daß die Werte in den Ausgangsbereich zurückkehrten.

Die Messungen von MCV und MCH ergaben für alle Rinder eine normochrome und normozytäre Anämie, wie sie auch von LOSOS und Mitarb. (1973) beschrieben wurde. Dagegen fanden NAYLOR (1971) und GEIBELBRECHT (1983) eine Anämie vom makrozytären normochromen Typ.

Der Abfall der Gesamtleukozytenzahl bis zu 50% unter den Ausgangswert nach Auftreten der Parasiten wird in der Literatur allgemein beschrieben (NAYLOR, 1971; WELLDE und Mitarb., 1974; KISSLING, 1981). Im Verlauf dieser Untersuchungen gingen bei den Rindern, gleichgültig welcher Rasse und mit welcher Trypanosomenart infiziert, die Leukozytenzahlen bis zum 18. Tag p.i. um durchschnittlich 33% zurück. Danach kehrten sie bei den Dahomeys in den Ausgangsbereich zurück, bei dem schwarzbunten Rind S_4 allerdings nicht. Daß dies ein möglicher Hinweis für die Trypanotoleranz sein kann, erkannte LABOHM (1982) bei Zebus und N'Damas. Nur Tiere, bei denen nach 3 Wochen die Leukozytenzahlen wieder anstiegen, überlebten.

Die Untersuchungen des Differentialblutbildes zeigten bei den trypanotoleranten Dahomeys gegenüber den sensibleren Schwarzbunten eine deutliche Überlegenheit in der Proliferationsantwort der weißen Blutzellen. Bei allen Tieren kam es zunächst, verbunden mit dem Absinken der Leukozyten, zu einer relativen und absoluten Lympho- und Granulopenie. Darauf folgte bei den Dahomeys eine Lymphozytose, während bei dem schwarzbunten Rind S₄ die Lymphopenie bis Versuchsende anhielt. TOURE und Mitarb. (1978) sahen ähnliches nach natürlicher *T. congolense*-Infektion; die Zebus litten unter einer Lymphopenie, die N'Damas bildeten eine Lymphozytose aus. Die Lymphozytose war auch in unseren Versuchen vermutlich für den Leukozytenanstieg verantwortlich.

Die bestehende Neutropenie und Eosinopenie bei unveränderten Monozytenzahlen unserer Versuchstiere stimmen mit den Resultaten bei N'Damas von KISSLING, MELLICK und FREITAS (1981) überein. Die neutrophilen Granulozyten gingen nach *T. congolense*- und nach *T. brucei*-Infektion nur durchschnittlich 40% zurück; diese erniedrigten Werte lagen jedoch immer noch innerhalb des physiologischen Bereiches einheimischer Rinderrassen.

Reste von phagozytierten Trypanosomen im Zytoplasma von Monozyten und neutrophilen Granulozyten, wie sie LOSOS und Mitarb. (1973) gesehen haben, konnte ich bei der Auswertung meiner Blutausstriche nicht feststellen.

Gewebeläsionen, wie Myocarditis, Myositis und zentrolobuläre Lebernekrosen, werden nach Trypanosomeninfektionen beschrieben (LOSOS und IKEDE, 1972; MURRAY und Mitarb., 1979c; URQUHART, 1980). Sie sind durch organspezifische Serumenzyme diagnostizierbar. GEIBELBRECHT (1983) untersuchte die GOT, CK, γ -GT und GLDH bei *T. congolense* infizierten Rindern verschiedener Rassen, konnte aber keine Veränderungen feststellen.

Auch die Serumenzyme blieben nach *T. congolense*- und *T. brucei*-Infektion stabil; folglich erlitten die Rinder weder durch die nur intravasal vorkommenden *T. congolense*- noch die auch im Gewebe lebenden *T. brucei*-Erreger Organschädigungen.

Der plötzliche Tod des Rindes D₅ ist vermutlich auf einen anaphylaktischen Schock, wie er von FIENNES (1970) beschrieben wurde, zurückzuführen. Dazu

muß es zu einer Sensibilisierung gegen trypanosomales Protein im Verlauf der Infektion gekommen sein. Da nach 15tägiger Erregerfreiheit wieder große Erregerzahlen ($1,2 \times 10^5/\mu\text{l}$) auftraten und schon am folgenden Tag vollständig verschwunden waren, könnten diese enormen Proteinmengen die anaphylaktische Reaktion ausgelöst haben. Es ist aber auch möglich, daß Anaphylatoxine, wie sie von TIZARD und Mitarb. (1978) in Trypanosomen selbst gefunden wurden, Ursache des Schockgeschehens waren. Für einen Schock sprechen des weiteren nach SCHMIDL (1978) der Anstieg der GOT auf 162 und CK auf 1006 U/l.

Die Sektionsbefunde, wie Hyperämie und Schwellung der Leber, hochgradiges Lungenödem, petechiale Blutungen in den serösen Häuten und der Untergang von Glomerula in den Nieren sprechen schließlich ebenfalls für einen anaphylaktischen Schock. In keinem direkten Zusammenhang damit steht der drastische Lymphozytensturz; er wurde ausgelöst durch das plötzliche Wiederauftreten hoher Erregerzahlen.

Eine deutliche Abhängigkeit zwischen der Reihenfolge der superinfizierten Trypanosomenarten und der Ausbildung eines Infektionsschutzes bei den Dahomeys ist aus den vorliegenden Ergebnissen ersichtlich. So konnte bei dem bereits mit *T. brucei* infizierten Rind D₈ nach der 2. und 3. Infektion mit demselben *T. brucei* Stamm (homologe Superinfektion) keine erneute Parasitämie beobachtet werden. Dadurch kam es weder zu einer Temperaturerhöhung noch zu einer Veränderung des roten Blutbildes.

Eine Parasitämie nach homologer *T. congolense*-Superinfektion konnte das Dahomey-Rind D₆ nicht verhindern; anhand der geringen Erregerzahl, der kurzen Patenz und des Ausbleibens klinischer Symptome kann man auf eine höhere Widerstandsfähigkeit schließen. Der starke Lymphozytenabfall, sowohl bei D₈ als auch D₆, direkt nach der Superinfektion und das baldige Wiederansteigen auf Werte, die weit höher lagen als die Ausgangswerte, sind Ausdruck massiver Abwehrreaktionen seitens des Wirtes. In parallel dazu durchgeführten serologischen Untersuchungen konnte BACHTHALER (1984) im IFAT einen Titeranstieg um 1-2 Stufen für IgM und um 2-3 Stufen für IgG nachweisen.

Das Ausbleiben besonderer parasitologischer und klinischer Befunde nach einer 2. homologen *T. brucei*-Superinfektion 158 Tage p.i. und 103 Tage nach dem letzten Erregernachweis weist auf einen bei dem Tier noch bestehenden Infektionsschutz hin. Eine Aussage, ob es sich hier um eine sterile Immunität oder eine Prämunität (Infektionsimmunität) handelte, ist nicht möglich. Mehrmalige Blutübertragungen auf bestrahlte Labormäuse vor den Superinfektionen wiesen auf das Fehlen von Parasiten hin; da aber *T. brucei* auch im Gewebe vorkommt, könnten die Erreger sich dadurch trotz Anwesenheit dem Nachweis entzogen haben. Das Angehen der Parasitämie nach Blutübertragung von dem ebenfalls *T. congolense* erstinfizierten Rind D₄ auf ein Kontrolltier am 221. Tag p.i. läßt bei D₆ auch eine latente Infektion zu dem Zeitpunkt der homologen *T. congolense*-Superinfektion vermuten.

Eine Reihe von Autoren beschrieben ebenfalls das Ausbleiben einer Parasitämie und das Fehlen klinischer Symptome nach homologen Superinfektionen. WILSON (1971), EMERY und Mitarb. (1980), MURRAY, MORRISON und WHITELAW (1982) sowie AKOL und MURRAY (1983) beobachteten diese von ihnen mit "Immunität" bezeichnete Erscheinung nach homologer Superinfektion mit demselben Stamm.

WELDE und Mitarb. (1981) stellten bei einem Teil der Tiere von Hereford-Rindern nach homologer Superinfektion noch 1 Jahr p.i. einen kompletten Infektionsschutz fest. Andere Tiere hatten nur eine geringe Parasitämie und keine klinischen Symptome; nur wenige Tiere erkrankten an der Superinfektion. Die Autoren machen für das Fehlen der Parasitämie humorale und zelluläre Abwehrmechanismen verantwortlich. Im Gegensatz dazu sehen MORRISON und Mitarb. (1982) den Infektionsschutz als ein antikörperunabhängiges Phänomen an; sie bewiesen, daß vorhandene Erreger die Vermehrung eines zweiten Stammes verhindern können.

Abwehrmechanismen und/oder Interferenz konnten die bereits mit *T. congolense* infizierten Rinder D₄ und D₆ vor einer weiteren Infektion mit *T. brucei* (heterologe Superinfektion) schützen. Gegen Interferenz sprechen allerdings

die Ergebnisse aus Feldversuchen von ROBERTS und GRAY (1973) sowie WILSON, PARIS und DAR (1975). Sie beobachteten nach Behandlung von mischinfizierten Rindern ein Nichtangehen einer *T. brucei*-Reinfektion, während *T. congolense* und *T. vivax* erneut erschienen. Des weiteren konnte wiederum BACH-THALER (1984) bei D₄ im IFAT einen IgM- und IgG-Titeranstieg um 2 Stufen feststellen. Somit dürften nach einer überstandenen Trypanosomeninfektion wirtseigene Abwehrmechanismen für das Ausbleiben einer nachfolgenden *T. brucei*-Infektion verantwortlich sein.

Umgekehrt schützt die bestehende *T. brucei*-Infektion nicht vor der *T. congolense*-Superinfektion. Zwar war bei dem Dahomey-Rind D₇ die Präpatenz um 3 Tage verlängert und die Parasitämie nur maximal $1,2 \times 10^5$ Trypanosomen/ml, doch entsprachen die Veränderungen des Blutbildes denen nach einer *T. congolense*-Erstinfektion. Ähnliche Beobachtungen machten MURRAY und Mitarb. (1979a) bei Zebus und N'Damas. LOSOS und IKEDE (1972) sahen bei Mischinfektionen von *T. congolense* und *T. brucei* sogar schwerere Erkrankungen als bei Monoinfektionen. MASAKE, NANTULYA und AKOL (1983) beschrieben sogar Potenzierung des neuropathogenen Effektes von *T. brucei* nach heterologer Superinfektion mit *T. congolense*. Dies jedoch trat bei D₇, möglicherweise bedingt durch die Kürze des Superinfektionszeitraumes, nicht auf.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse eine erhöhte Widerstandsfähigkeit der Dahomeys gegenüber homologen und heterologen *T. brucei*- sowie homologen *T. congolense*-Superinfektionen. Die Infektion war jedoch jeweils auf nur ein Rind beschränkt und die guten Haltungsbedingungen waren sicherlich der Ausbildung und dem Fortbestehen eines Infektionsschutzes förderlich.

V. Zusammenfassung

In drei aufeinanderfolgenden experimentellen *T. congolense*- und/oder *T. brucei*-Infektionen bei 5 Dahomey-Rindern wurden der parasitologische und klinische Verlauf untersucht; vergleichend dazu wurden 2 Schwarzbunte mit *T. congolense* infiziert.

In der frischen Phase der *T. congolense*-Infektion traten bei beiden Rassen hohe Parasitämiewerte auf; die Parasitämie war dagegen bei *T. brucei* um 10% geringer und nur bis zu 16 Tagen nachweisbar. Eine Korrelation zwischen Parasitämie und Temperaturerhöhung bestand nur während der ersten zwei Parasitämieschübe.

Erythrozytenzahlen, Hämoglobinkonzentrationen und Hämatokrit sanken bei den Schwarzbunten mit Auftreten hoher Erregerzahlen rasch auf Minimalwerte ab. Dagegen waren die Veränderungen des roten Blutbildes bei den Dahomeys, offenbar durch die Begrenzung der Parasitämie, weniger ausgeprägt. Nach *T. brucei*-Infektion folgte ein Hämatokritabfall bis zu 44% und eine makrozytäre, normochrome Anämie.

Unabhängig von Rinderrasse und Trypanosomenart kam es mit Einsetzen der Parasitämie zu einer Leukopenie, wobei eine allmähliche Lymphozytose bei den Dahomeys zu einem Wiederanstieg der Leukozytenzahlen führte. Neutropenie und Eosinopenie wurden während der ganzen Versuchsdauer festgestellt. Die Serumenzyme GOT, CK, γ -GT und GLDH waren nicht erheblich verändert. Ein Dahomey-Rind verendete 92 Tage nach einer *T. congolense*-Infektion mit den Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks.

Die Widerstandsfähigkeit der Dahomeys gegen erneute Infektionen scheint abhängig von der Kombination der Trypanosomenart zu sein. So folgten homologen und heterologen *T. brucei*-Superinfektionen weder Parasitämie noch klinische Veränderungen, homologen *T. congolense*-Superinfektionen nur eine geringe, kurzzeitige Parasitämie. Die heterologe *T. congolense*-Superinfektion provozierte eine Erkrankung, die dieser nach Erstinfektion glich. Keinen Infektionsschutz besaßen also nur die latent *T. brucei*-infizierten Rinder gegenüber *T. congolense*-Superinfektionen.

Heinrich, H.-D.: Clinical investigations on repeated *Trypanosoma congolense*-and *Trypanosoma brucei*-infections in Dahomey cattle

Summary

In three successive experimental *T. congolense*-and/or *T. brucei*-infection in 5 Dahomey cattle, the parasitological and clinical course was observed; for comparative studies 2 German Schwarzbunte were infected with *T. congolense*.

During the early stage of the *T. congolense*-infection high parasitaemias were found in both breeds; however, the parasitaemia in *T. brucei* was 10% lower and only traceable up to 16 days. A correlation between parasitaemia and rise in temperature existed only during the first peaks of parasitaemia.

Erythrocyte counts, haemoglobin concentrations and haematocrit sank quicker to a minimum in German Schwarzbunte with increasing parasitaemia. In comparison, the change of the red blood cell counts in Dahomeys was less apparent due to the limitation of parasitaemia. *T. brucei*-infection was followed by a decrease of the haematocrit by 44%, and a macrocytic, normochromic anaemia developed.

Regardless of cattle breed and *Trypanosoma* species leukopenia appeared at the beginning of the parasitaemia, whereas a gradual lymphocytosis in the Dahomeys led to an increase of the leukocyte counts. Neutropenia and eosinopenia were ascertained during the entire test period. The serum enzymes GOT, CK, γ -GT and GLDH were not significantly changed. A Dahomey died 92 days after a *T. congolense*-infection with the symptoms of an anaphylactic shock.

The resistance of the Dahomeys against new infections seems dependent upon the combination of the species of *Trypanosoma*. The homologous and heterologous *T. brucei*-superinfections were followed neither by parasitaemia nor by clinical symptoms, in homologous *T. congolense*-superinfections, however, a brief parasitaemia occurred. The heterologous *T. congolense*-superinfection provoked an illness which was similar to a prime infection. Therefore, no protection against a superinfection with *T. congolense* was found in latent *T. brucei* infected cattle.

VI. Literaturverzeichnis

- Akol, G.W.O., M. Murray (1983): *Trypanosoma congolense*: Susceptibility of cattle to cyclical challenge.
Exp. Parasitol. 55, 386-393
- Bachthaler, E. (1984): Serologische Untersuchungen mit IFAT und ELISA zum Verlauf von experimentellen *Trypanosoma congolense*- und *T. brucei*-Infektionen bei Dahomey-Rindern.
Vet. med. Diss., München
- Baker, J.R. (1960): The influence of the number of trypanosomes inoculated on the prepatent period of the subsequent trypanosomiasis in laboratory rodents.
Ann. Trop. Med. Parasitol. 54, 71-74
- Broom, J.C., H.C. Brown (1940): Studies in trypanosomiasis. IV. Notes on the serological characters of *T. brucei* after cyclical development in *Glossina morsitans*.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 34, 53-64
- Chandler, R.L. (1952): Comparative tolerance of West African N'dama cattle to trypanosomiasis.
Ann. Trop. Med. Parasitol. 46, 127-134
- Clayton, C.E. (1978): *Trypanosoma brucei*: influence of host strain and parasite antigenic type on infections in mice.
Exp. Parasitol. 44, 202-208
- Cross, G.A.M., A.A. Holder, G. Allen, J.C. Boothroyd (1980): An introduction to antigenic variation in trypanosomes.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 29, 1027-1032
- Dargie, J.D., P.K. Murray, M. Murray, W.I.M. McIntyre (1979): Blood volumes and erythrokinetics of N'Dama and Zebu cattle experimentally infected with *Trypanosoma brucei*.
Res. Vet. Sci. 226, 245-247
- Emery, D.L., G.W. O. Akol, M. Murray, W.I. Morrison, S.K. Moloo (1980): The chancre-early events in the pathogenesis of African trypanosomiasis in domestic livestock. In: Van den Bossche, H. (ed.), The Host Invader Interplay. Elsevier, North-Holland Biomedical Press-Amsterdam, 345-350
- FAO (1976): First FAO expert consultation on research on trypanotolerance and breeding of trypanotolerant animals.
Rome, 1-37

- FAO (1980): Trypanotolerant livestock in West and Central Africa,
1. General study. 2. Country studies.
FAO animal production and health paper 20/1 und 2
- Fiennes, R.C.T.W. (1954): Haematological studies in trypanosomiasis of
cattle.
Vet. Rec. 66 423-
- Fiennes, R.C.T.W. (1970): Pathogenesis and pathology of animal trypano-
somiasis. In Mulligan: The African Trypanosomiasis.
Allen and Unwin, London, 729-750
- Fimmen, H.O., D. Mehrlitz, F. Hörchner, E. Karbe (1982): Colostrum et
l'infection avec *T. congolense* chez le veaux. In: GTZ-Publikation
116, 172-187
- Finelle, P. (1973): African animal trypanosomiasis. I. Disease and chemo-
therapy. II. Chemoprophylaxis and the raising of trypanotolerant
livestock.
Wld. Anim. Rec. 7, 1-6 und 24-27
- Geißelbrecht, K.H. (1983): Klinische Untersuchungen an experimentell mit
Trypanosoma congolense infizierten Rindern verschiedener Rassen.
Vet. med. Diss., München
- Godfrey, G.G., T.M. Leach, R. Killick-Kendrick (1964): Bovine trypano-
somiasis in Nigeria. III. A high incidence in a group of West African
humples cattle.
Ann. Trop. Med. Parasitol. 58, 204-215
- Goodwin, L.G., M.W. Guy (1973): Tissue fluid in rabbits infected with
Trypanosoma brucei.
Parasitology 66, 499-513
- Gray, A.R. (1965): Antigenic variation in a strain of *Trypanosoma brucei*
transmitted by *Glossina morsitans* and *Glossina palpalis*.
J. gen. Microbiol. 41, 195-213
- Holmes, P.H., F.W. Jennings (1976): The effect of treatment on the anaemia
of African trypanosomiasis. In: Soulsby, E.J.L. (ed.): Pathophysiology
of parasit infection.
Academic Press, New York, 199-210
- Hörchner, R. (1983): Neue Erkenntnisse in der Pathogenese und Bekämpfung
der Trypanosomiasis bei Haustieren.
Tag. Deutsche Tropenmed. Gesellschaft in Garmisch-Partenkirchen
- Hornby, H.E. (1921): Trypanosomes and trypanosomiasis of cattle.
J. comp. Pathol. 34, 211-240

- Huan, C.N., L. Webb, P.H. Lambert, P.A. Miescher (1975): Pathogenesis of the anaemia in African trypanosomiasis: characterization and purification of a haemolytic factor.
Schweiz. med. Wschr. 105, 1582-1583
- Jenni, L. (1977): Comparison of antigenic types of *Trypanosoma brucei* strains transmitted by *Glossina m. morsitans*.
Acta Trop. 34, 35-41
- Kaliner, G. (1974): *Trypanosoma congolense*. II. Histopathologic findings in experimentally infected cattle.
Exp. Parasitol. 36, 20-26
- Killick-Kendrick, R. (1971): The low pathogenicity of *Trypanosoma brucei* to cattle.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 65, 104
- Kissling, K. (1981): Recherche cellulaire (microphage). In: Rapport annuel 1981, Centre de Recherche et d'Elevage, Avétonou, Togo (CREAT) 90-99
- Kissling, K., A.V. Melick, E.K. Freitas (1981): The in vitro phagocytic activity of neutrophils after *T. congolense* infection in cattle. Trypanotolerance and Animal Production, GTZ-Publikation, 26-31
- Kobayashi, A., I.R. Tizart, P.T.K. Woo (1976): Studies on the anaemia in experimental African trypanosomiasis. III. The pathogenesis of the anaemia in calves infected with *T. congolense*.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 25, 401-406
- Krampitz, H.E. (1970): Beobachtungen an experimentellen Infektionen ostafrikanischer Zeburinder mit Wildstämmen von *Trypanosoma congolense*.
Tropenmed. Parasit. 21, 1-20
- Labohm, R. (1982): B-, T- und O-Zellen im Verlauf experimenteller *Trypanosoma congolense*-Infektionen bei verschiedenen Rinderrassen (*Bos taurus*, *Bos indicus*) in Togo.
Vet. med. Diss., F.U. Berlin
- Lanham, S.H., D.G. Godfrey (1970): Isolation of salivarian trypanosomes from man and other mammals using DEAE-cellulose.
Exp. Parasitol. 28, 521-534
- Le Ray, D., J.D. Barry, K. Vickerman (1978): Antigenic heterogeneity of metacyclic forms of *Trypanosoma brucei*.
Nature (London) 273, 300-302

- Losos, G.J., B.O. Ikede (1972): Review of pathology of diseases in domestic and laboratory animals caused by *Trypanosoma congolense*, *T. vivax*, *T. brucei*, *T. rhodensiense* and *T. gambiense*.
Vet. Path. 9, Suppl. 1-71
- Losos, G.J., J. Paris, A.J. Wilson, F.K. Dar (1973): Pathology of the disease in cattle caused by *Trypanosoma congolense*.
Bull. Epizoot. Dis. Afr. 21, 239-248
- Luckins, A.G., A.R. Gray (1978): An extravascular site of development of *Trypanosoma congolense*.
Nature (London) 272, 613-614
- Macfie, J.W.S. (1913): Trypanosomiasis of domestic animals in Northern Nigeria.
Ann. Trop. Med. Parasitol. 7, 1-39
- Mac Lennan, K.J.R. (1970): The epizootiology of trypanosomiasis in live-stock in West Africa. In Mulligan: *The African Trypanosomiasis*.
Allen and Unwin, London, 751-765
- Mamo, E., P.H. Holmes (1975): The erythrokinetics of Zebu cattle chronically infected with *Trypanosoma congolense*.
Res. Vet. Sci. 18, 105-106
- Masake, R.A., V.M. Nantulya, G.W.O. Akol (1983): Potentiation of the neuropathogenic effects of *T. brucei* in cattle by concurrent infection with *T. congolense*.
10th Inter. Conf., Perth, 103
- Maxie, M.G., G.J. Losos, H. Tabel (1976): A comparative study of the haematological aspects of the disease caused by *Trypanosoma vivax* and *T. congolense* in cattle. In: Soulsby, E.J.L. (ed.): *Pathophysiology of parasitic infection*. Academic Press, New York, 183-198
- Maxie, M.G., G.J. Losos, H. Tabel (1979): Experimental bovine trypanosomiasis (*Trypanosoma vivax* and *T. congolense*).
I. Symptomatology and clinical pathology.
Tropenmed. Parasit. 30, 274-282
- Morrison, W.I., P.W. Wells, S.K. Molow, J. Paris, M. Murray (1982): Interference in the establishment of superinfections with *Trypanosoma congolense* in cattle.
J. Parasitol. 68, 755-764
- Mortelmans, J., P. Kageruka (1976): Trypanotolerant cattle breeds in Zaire.
Wld. Anim. Rev. 19, 14-
- Murray, M. (1977): An improved parasitological technique for the diagnosis of African trypanosomiasis.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 71, 325-326

- Murray, M., W.I. Morrison (1979): Parasitemia in host susceptibility to African trypanosomiasis. In: Losos, G., A. Chouinard (eds.); Pathogenicity of Trypanosomes, IDRC 132 e, Ottawa, 71-81
- Murray, M., W.I. Morrison, P.K. Murray, D.J. Clifford, J.C.M. Trail (1979a): Trypanotolerance: a review. World Animal Rev. 31, 2-12
- Murray, M., W.I.M. McIntyre, P.K. Murray, G.M. Urquhart, F.W. Jennings, W.A. Greig, D.J. Clifford, W.S.M. N'Dow, B. Touray, B.T. Sanyang, R.S. Bray (1979b): Cattle disease and trypanosomiasis in the Gambia. I. Clinical studies. II. Pathology studies. In: International Scientific Council of Trypanosomiasis Research and Control, 15th meeting OAU/STRC, Banjul, Gambia, 83-98
- Murray, M., W.I. Morrison (1980): Pathogenesis and pathology of African trypanosomiasis in domestic livestock. Report expert consultation Res. Trypanosomiasis, Rome 70-75
- Murray, M., D.J. Clifford, G. Gettinby, W.F. Snow, W.I.M. McIntyre (1981): Susceptibility to African trypanosomiasis of N'Dama and Zebu cattle in an area of *Glossina morsitans morsitans* challenge. Vet. Rec. 109, 503-510
- Murray, M., W.I. Morrison, D.D. Whitelaw (1982): Host susceptibility to African trypanosomiasis: Trypanotolerance. Adv. Parasitol. 21, 2-68
- Murray, P.K., M. Murray, M. Wallace, W.I. Morrison, W.I.M. McIntyre (1979): Trypanosomiasis in N'Dama and Zebu cattle. I. An experimental investigation of susceptibility to *Trypanosoma brucei*, *T. congolense* and mixed infections. II. The influence of weight on the severity of the disease. In: International Scientific Council for Trypanosomiasis Research and Control, 15th meeting OAU/STRC, Banjul, Gambia, 470-487
- Nantulya, V.M., J.J. Doyle, L. Jenni (1980): Studies on *Trypanosoma congolense*. III. Antigenic variation in cyclically transmitted strains. Parasitology 80, 123-131
- Naylor, D.C. (1971): The haematology and histopathology of *Trypanosoma congolense* infection in cattle. I. Introduction and histopathology. II. Haematology (including symptoms). III. Discussion and conclusion. Trop. Anim. Hlth Prod. 3, 95-100, 159-168 und 203-207
- Pagot, J. (1974): Les races trypanotolérantes. In: Actes du Colloque, Paris Les moyens de lutte contre les Trypanosomes et leurs vecteurs, 235-248
- Paris, J., M. Murray, F. McOdimba (1982): A comparative evaluation of the parasitological technique currently available for the diagnosis of African trypanosomiasis in cattle. Acta Trop. 39, 307-316

- Preston, J.M., B.T. Wellde, R.M. Kovatch (1979): *Trypanosoma congolense*: Calf erythrocyt survival.
Exp. Parasitol. 48, 118-125
- Richardson, U.F. (1928): Notes on trypanosomiasis in Uganda.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 22, 137-146
- Roberts, C.J., A.R. Gray (1973): Studies on trypanosome-resistant cattle. II. The effect of trypanosomiasis on N'Dama, Muturu and Zebu cattle.
Trop. Anim. Hlth Prod. 5, 220-233
- Roelants, G.E., I. Tamboura, D.B. Sidiki, A. Bassinga, M. Pinder (1983): Trypanotoleranz. An individual and not a breed character.
Acta Trop. 40, 99-104
- Schläppi, B., J. Jenni (1977): Studies on antigenic variation of cyclically transmitted *Trypanosoma congolense*.
Acta Trop. 34, 43-51
- Schmidl, M. (1978): Laboruntersuchungen für die Diagnose und Verlaufskontrolle.
Boehringer, Mannheim
- Ssenyonga, G.S.Z. (1980): A comparative study on the distribution of *Trypanosoma brucei* and *T. congolense* in tissue of mice and rats.
Bull. Anim. Hlth Prod. Afr. 28, 230-256
- Stephen, L.E. (1966): Observation on the resistance of West African N'Dama and Zebu cattle to trypanosomiasis following challenge by wild *Glossina morsitans* from an early age.
Ann. Trop. Med. Parasitol. 60, 230-246
- Stephen, L.E. (1970): Clinical manifestation of the trypanosomiasis in livestock and other domestic animals. In Mulligan: The African Trypanosomiasis.
Allen and Unwin, London, 774-794
- Stewart, J.L. (1961): The West African Shorthorn cattle. Their value to Africa as trypanosomiasis resistant animals.
Vet. Rec. 63, 454-457
- Tabel, H., F.R. Rurangirwa, G.J. Losos (1979): Is the anemia in bovine trypanosomiasis caused by immunologic mechanisms. In: Losos, G., A. Chouinard (eds.): Pathogenicity of Trypanosomes, IDRC 132 e, Ottawa, 91-93
- Taylor, A.E.R. (1966): The infectivity of *Trypanosoma vivax* (Desowitz strain) to mice.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 60, 119-120
- Tizard, I.R., K.H. Nielsen, J.R. Seed, J.E. Hall (1978): Biologically active products from African trypanosomes.
Microbiol. Rev. 42, 661-681

- Touré, S.M., A. Gueye, M. Seye, M.A. Ba, A. Mane (1978): Expérience de pathologie comparée entre bovins Zébus et N'dama soumis à l'infection naturelle par de trypanosomes pathogènes.
Rev. Méd. vét. Pays trop. 26, 37-42
- Urquhart, G.M. (1980): The pathogenesis and immunology of African trypanosomiasis in domestic animals.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 74, 726-729
- Valli, V.E.O., C.M. Forsberg, B.J. McSherry (1978): The pathogenesis of Trypanosoma congolense infection in calves. I. Clinical observations and gross pathological changes. II. Anemia and erythroid response.
Vet. Path. 15, 608-620, 732-745
- Valli, V.E.O., C.M. Forsberg, J.H. Lumsden (1979): The pathogenesis of Trypanosoma congolense infection in calves.
II. Neutropenia and myeloid response.
Vet. Path. 16, 96-107
- Vickerman, K. (1978): Antigenic variation in trypanosomes.
Nature (London) 273, 613-615
- Wackelin, D. (1978): Genetic control of susceptibility to parasite infection.
Adv. Parasitol. 16, 219-308
- Walker, P.J. (1972): Capillary concentration technique applicable to infection of T. congolense in cattle.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 66, 348-
- Weitz, B. (1970): Infection and resistance. In Mulligan: The African trypanosomiasis.
Allen und Unwin, London, 97-124
- Wellde, B.T., R. Löttsch, G. Deindl, E. Sadun, J. Williams, G. Warui (1974): Trypanosoma congolense. I. Clinical observations of experimentally infected cattle.
Exp. Parasitol. 36, 6-19
- Wellde, B.T., T.W. Hockmeyer, R.M. Kovatch, M.S. Bhogal, C.L. Diggs (1981): Trypanosoma congolense: natural and acquired resistance in the bovine.
Exp. Parasitol. 52, 219-232
- Wilson, A.J. (1971): Immunological aspects of bovine trypanosomiasis.
III. Patterns in the development of immunity.
Trop. Anim. Hlth Prod. 3, 14-22
- Wilson, A.J., J. Paris, F.K. Dar (1975): Maintenance of a herd of breeding cattle in an area of high trypanosome challenge.
Trop. Anim. Hlth Prod. 7, 63-71

- Woo, P.T.K. (1970a): The haematocrit centrifuge technique for the detection of trypanosomes in the blood.
Can. J. Zool. 47, 921-923
- Woo, P.T.K. (1970b): The haematocrit centrifuge technique for the diagnosis of African trypanosomiasis.
Acta Trop. 27, 384-386
- Zwart, D., G.H. Veenendahl (1979): Pharmacologically active substances in *T. vivax* infections. In: Losos, G., A. Chouinard (eds.); Pathogenicity of trypanosomes, IDRC 132e, Ottawa, 111-113.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. J. Boch danke ich recht herzlich für die Überlassung des Themas und die sehr guten Arbeitsbedingungen im Institut.

Herrn Dr. Weiland und Frau Dr. Reiter danke ich für die wissenschaftliche Anleitung und die gewährte Unterstützung sowie Frä. Friedrichs für die jederzeit gerne gewährte technische Hilfe.

Lebenslauf

Name: Hans-Dieter H e i n r i c h
Geburtsdatum: 14.7.53
Geburtsort: Hardheim

Vater: Gerhard Heinrich, Architekt
Mutter: Irmgard Heinrich-Albrecht, geb. Rentsch
Ehefrau: Hertha Heinrich, geb. Häfner

1960 - 1964: Grundschulbesuch in Külsheim
1964 - 1973: Besuch des Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasiums
in Wertheim
1973: Abitur

1974 - 1976: Grundwehrdienst

1976 - 1982: Studium der Veterinärmedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität München
Juni 1982: Staatsexamen und Approbation als Tierarzt
Juli - Nov. 1982: Tierärztliche Tätigkeit in der Tierklinik
Dr. Pinegger, München
seit Dez. 1982: Anfertigung der Dissertationsarbeit am Institut
für Vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München.

